

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THESE

N°

848

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis, René LE SERGENT

Né le 2 Septembre 1939 à MAËL-CARHAIS (C.-du-N.)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MYELOME
AVEC PROTEINE DE BENCE-JONES PURE

A propos d'un cas

Président : Monsieur R. ANDRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Louis, René LE SERGENT

Né le 2 septembre 1939 à Maël-Carhaix (C.-du-N.)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MYELOME
AVEC PROTEINE DE BENCE-JONES PURE

A propos d'un cas

-:-

Président : Monsieur R. ANDRE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1969



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E),
 BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E),
 CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.),
 DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD
 d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A),
 HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M),
 LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-
 SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G),
 MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P),
 PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTHILLIS (D),
 PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J),
 STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN

Georges BROUET

1er assesseur

Daniel BARGETON

2e assesseur

Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	{ DELMAS (A)
	{ HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- - - - -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie patho-	DELARUE (J)
logiques à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- - - - -	ORCEL (L)
	{ JAYLE (M.F)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- - - - -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre per-	BOURLIERE (F)
sonnel)	HARTMANN (L)
	{ BUGNARD (L)
Biophysique médicale	{ DJOURNO (A)
	{ DOGNON (A)

Biophysique médicale		
à titre personnel		KELLERSHOHN (L)
- -		GOUGEROT (L)
- -		ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale		MATHE (G)
Génétique fondamentale		LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie		{ COUJARD (R)
		{ TUCHMANN-
à titre personnel		DUPLESSIS (H)
Microbiologie		RACADOT (J)
Bactériologie et Virologie		FASQUELLE (R)
à titre personnel		TOURNIER (P)
Parasitologie		BARBIER (P)
Pathologie expérimentale et comparée		LARIVIERE (M)
à titre personnel		MERKLEN (F.P)
Pharmacologie		LOEPER (J)
		{ BOISSIER (J.R)
		{ LECHAT (P)
Physiologie		{ BARGETON (D)
		{ MALMEJAC (J)
à titre personnel		{ PARROT (J)
Physiologie et biologie appliquée aux sports		DEJOURS (P)
		SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale		FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive		BOYER (J)
Médecine du Travail		DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie		DEROBERT (L)
Pathologie exotique		BRUMPT (L.C)
		{ BUGE (A)
		{ BRICAIRE (H)
Pathologie médicale		CORNET (A)
		{ HOUSSET (E)
		{ LAROCHE (Cl.)

Pathologie médicale	
à titre personnel	AZERAD (E)
-	BOUR (H)
-	BROCARD (H)
-	CAROLI (J)
-	FACQUET (J)
-	LAMBLING (A)
-	LAUNAY (Cl.)
-	PAYET (M)
-	PERRAULT (M)
-	SIGUIER (F)
-	WORMS (R)
-	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)

Pathologie et Thérapeutique	
générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées	
et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et	
de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-	
psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système	
nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie	
infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

Clinique des maladies du sang		
(Broussais)	BERNARD (J)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R)	
-	BOUSSER (J)	
-	DREYFUS (B)	
Cliniques médi- cales	{ Bicêtre	DEPARIS (M)
	{ Broussais	MILLIEZ (P)
	{ Cochin	PEQUIGNOT (H)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	{ Pitié	DREYFUS (G)
	{ Saint-Antoine	BOUDIN (G)
	{ -	CONTE (M)
	-	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique	JUSTIN-	
(Broussais)	BESANCON (L)	
Clinique thérapeutique médicale		
(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)	
Clinique et Séméiologie médicales		
(Antoine-Chantin)	DOMART (A)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y)	
-	(Pitié)	RAMBERT (P)
-	(Rothschild)	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Cli- matologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)	
à titre personnel	GIBERTON (A)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques		
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J)	
à titre personnel	RICHET (G)	
-	CROSNIER (J)	
Clinique de Génétique médicale		
(Enfants-Malades)	ROYER (P)	
Clinique des maladies des enfants		
(Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (I)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H)	
à titre personnel	LESOBRE (R)	
Clinique de pédiatrie et de pué- riculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)	

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A)
Electroradiologie	{ LEDOUX-
	{ LEBARD (M)
	{ LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
à titre personnel	FISCHGOLD (H)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)
2°- <u>Chirurgie</u>	
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	{ LAURENCE (G)
Pathologie chirurgicale	{ KUSS (R)
	{ N...
à titre personnel	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
à titre personnel	BREHANT (J)

MM.

{ Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
{ -	BAUMANN (J)
{ Cochin	LEGER (L)
{ Hôtel-Dieu.....	PATEL (J)
{ St-Antoine.....	GOSSET (J)
{ Salpêtrière....	SICARD (A)
{ Tenon	OLIVIER (Cl.)

Cliniques chirurgicales

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales(Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis).....	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin)	MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)....	PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)...	JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique(Enfants-Malades)	FEVRE (M)
à titre personnel	CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY(J)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
à titre personnel	LEBEAU (J.)

MM.

Clinique ophtalmologique(Cochin)...	BREGEAT (P)
- (Hôtel-Dieu)...	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie	LE MINOR (L)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P)
	{ GONNARD (P)
	{ NORDMANN (J)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	{ BESSIS (M)
	{ BILSKI-PASQUIER(G)
Hygiène	{ BLANCHER (G)
	{ CORRE-HURST(Me L)
	{ CECCAL (P)
Médecine légale	{ HADENGUE (A)
	{ FOURNIER (E)
Médecine générale	AUSSANNAIRE(M)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
	{ COURSAGET (J)
Physique médicale	{ GREMY (F)
	{ PELLERIN (P)
	{ DURAND (J)
Physiologie	{ GIRARD (Fr.)
	{ HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVER- SITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)
	Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mme FORGET (F) Mlles DUMAITRE (P), LAURENT(H), LE NOIR(G)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J) Mlles DUROZOY(M.F) ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G), REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

A mes chers PARENTS

En témoignage de mon affection

A ma FEMME

A mon FILS

Avec toute ma tendresse

A ma regrettée GRAND-MERE

A toute ma FAMILLE

A tous mes AMIS

Au Médecin Jean-Louis FUSADE

In memoriam

A Monsieur le Professeur R. ANDRE

Professeur au Centre Hospitalier Universi-
taire de Saint-Antoine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

En remerciement de l'accueil
qu'il nous a réservé et de
l'extrême bienveillance qu'il
a eu à notre égard

A Monsieur le Professeur J. DEBRAY

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

En témoignage de notre reconnaissance pour la sollicitude et la grande patience avec lesquelles il nous a si souvent aidé et conseillé et particulièrement dans la réalisation de ce travail

A Monsieur le Docteur A. JACQUOT

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph

Qui nous a donné le sujet de
cette thèse

En témoignage de notre gratitude
pour l'enseignement qu'il nous
a prodigué et qui nous fût des
plus profitables

A Monsieur le Docteur DURIN R.

Médecin Assistant de l'Hôpital Saint-Joseph

Avec notre reconnaissance pour
tout ce qu'il nous a appris
d'une Médecine exercée avec
dynamisme et dévouement

A Mademoiselle le Docteur DEVILLECHABROLLE

Chef de travaux de la Faculté de Médecine
de Paris

En remerciement des conseils
judicieux qu'elle nous a pro-
digués à l'occasion de ce
travail

A tous mes Maîtres de la Faculté de
Médecine de Paris

En hommage respectueux

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU
MYELOME AVEC PROTEINE DE BENCE JONES PURE

A propos d'un cas.

-:-

INTRODUCTION

-:-

La protéine de Bence-Jones peut, dans 20 p. cent des cas, être la seule protéine produite par les cellules myélomateuses. Nous voudrions, par l'observation que nous présentons, illustrer les caractéristiques et les difficultés diagnostiques réelles que soulève le myélome avec protéine de Bence-Jones pure baptisé par WILLIAMS R.C. Jr et Coll. (1) maladie des chaînes légères, par analogie semble-t-il avec la maladie des chaînes lourdes dont les premiers cas venaient d'être décrits par FRANKLIN et Coll. (2). GRABAR, FAUVERT, BURTIN et HARTMAN (3) ayant eu, dès 1956, le grand mérite de souligner la parenté immunologique entre les protéines de Bence-Jones et les gammaglobulines, nous serons amenés dans un premier chapitre à étudier la structure des immunoglobulines et celle des chaînes légères en particulier. L'assimilation par EDELMAN et GALLY (4) des protéines de Bence-Jones aux chaînes légères nous permettra de justifier le terme de maladie de chaînes légères.

Afin d'isoler et de caractériser le myélome avec protéine de Bence-Jones pure par rapport au myélome classique, il nous sera nécessaire de consacrer un chapitre à l'étude du myélome et un autre relatif à la protéine de Bence-Jones. Celui-ci nous fournira l'occasion de préciser la notion de protéine de Bence-Jones

en remarquant, à la suite de BOFFA, ZAKIN, FAURE et FINE (5), que l'assimilation de la protéine de Bence-Jones ne doit être considérée que comme un schéma, valable cependant dans le cas des myélomes avec protéine de Bence-Jones.

Nous nous permettrons d'insister sur les méthodes de détection de la protéinurie de Bence-Jones, en raison de l'importance diagnostique toute particulière que représente sa mise en évidence et aussi du fait de sa présence quasi constante dans le myélome avec protéine de Bence-Jones. En effet, cette clef du diagnostic depuis l'époque de BENCE-JONES avait perdu paradoxalement mais à juste titre de sa valeur depuis qu'il s'est avéré qu'elle n'est pas spécifique et qu'elle n'est pas constante dans le myélome classique.

Enfin, la mise en évidence d'une origine anabolique de la protéine de Bence-Jones, d'un métabolisme spécifique assuré essentiellement par le rein, les considérations physio-pathologiques que l'on peut avancer pour tenter d'expliquer la fabrication exclusive de chaînes légères par les cellules de ce type particulier de myélome nous permettront de légitimer l'autonomie que nous accordons au myélome avec protéine de Bence-Jones pure.

CHAPITRE I

-:-

STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

-:-

Depuis HEREMANS en 1959 (6), on définit sous le terme d'immunoglobuline les différentes globulines ayant des propriétés anti-corps. Ainsi toutes les protéines urinaires ou sériques ayant une structure et une antigénicité comparable à celle des anticorps peuvent être appelées immunoglobulines, ce qui permet d'inclure les paraprotéines, myélomateuses ou non, la macroglobuline de Waldenström, les chaînes lourdes, les protéines de Bence-Jones (7).

A - NOMENCLATURE

EDELMAN et POULIK (8) utilisant des substances réductrices des ponts disulfurés comme le mercaptoethanol, puis une alkylation réalisée par l'iodoacétamide ont pu fixer un schéma de la structure des immunoglobulines.

Elles sont constituées de deux types de chaînes polypeptidiques :

- a) les chaînes légères d'un poids moléculaire d'environ 20 000
- b) les chaînes lourdes de poids moléculaire d'environ 50 000 qui sont spécifiques de chaque classe d'immunoglobulines.

Toute une série de travaux, en particulier ceux de KORNGOLD et LIPARI (9), BURTIN, HARTMAN, FAUVERT, GRABAR (10) ont permis à MANNIK et KUNKEL (11) de préciser que les chaînes légères se répartissent en deux groupes qui sont communs aux différentes classes d'immunoglobulines et qu'une molécule d'immunoglobuline ne peut contenir qu'un des deux types de chaînes légères.

GREY et KUNKEL (12) précisent que la classe γ 2 possède au moins quatre sous-classes.

KUNKEL et PRENDERGAST (13) décrivent ensuite deux sous-classes pour la classe β 2 A.

D'autres études basées sur la dégradation enzymatique par la papaïne ont permis à FRANKLIN (14) et à EDELMAN et Coll. (15) d'aider à la compréhension de la structure des immunoglobulines par l'isolement de trois fragments séparables par électrophorèse :

- le fragment rapide ou F (fast) qui contient environ la moitié des chaînes lourdes,
- les fragments lents ou S (slow) qui contiennent une moitié de chaîne lourde reliée à une chaîne légère.

Les défauts de la nomenclature basée sur l'électrophorèse ont conduit à imposer le terme général d'immunoglobuline. Un comité international (16) en 1964 a suggéré d'utiliser les symboles Ig ou γ pour désigner les différentes classes d'immunoglobulines. Ils ont pu ainsi codifier les différentes classes, sous-classes, chaînes et fragments d'immunoglobulines.

a) Principales classes d'immunoglobulines :

<u>Avant</u>	<u>Maintenant</u>
γ ; 7S γ ; 6,6 S γ ; γ SS ; B 2 A ; γ 1 A γ 1 M ; B 2 M ; 19 S γ	γ G ou Ig G γ A ou Ig A γ M ou Ig M

b) Chaînes légères définissant les deux types d'immunoglobulines :

Type I, 1, B	type K
Type II, 2, A	type L

c) Notations pour les chaînes polypeptidiques :
deux groupes principaux de chaînes polypeptidiques sont reconnus désormais :

1) les chaînes légères (P.M. 20 000) qui sont considérées actuellement comme les seules sous-unités communes aux trois principales classes d'immunoglobulines.

2) Les chaînes lourdes

Les auteurs suggèrent que la chaîne lourde soit désignée par la petite lettre grecque correspondant aux lettres capitales romaines utilisées pour la classe d'immunoglobuline, soit :

pour la classe Ig G	γ (gamma)
Ig A	α (alpha)
Ig M	μ (mu)

Il ne faudra jamais utiliser les symboles γ , α , μ , sans les faire suivre des mots classe ou chaîne.

3) De même, au type K correspondra la lettre κ (kappa), au type L correspondra la lettre λ (lambda).

d) Notations pour les fragments obtenus par digestion papainique

<u>Avant</u>	<u>Maintenant</u>
A, C, (I, II)	Fragment : F ab (fragment antigenbinding)
B, F (III)	Fragment F c (fragment cristallisable).

e) En 1966, les mêmes auteurs (17) ont proposé les notations suivantes pour les sous-classes d'Ig G :

<u>Avant</u>	<u>Maintenant</u>
We ou γ 2 b	Ig G1 ou γ G1
Ne ou γ 2 a	Ig G2 ou γ G2
Vi ou γ 2 c	Ig G3 ou γ G3
Ge ou γ 2 d	Ig G4 ou γ G4

les chaînes lourdes s'appelant respectivement γ 1, γ 2, γ 3, γ 4.

En outre, ROWE et FAHEY (18) ont isolé la classe Ig D, et BENNICH (19) la classe Ig E. Cette nomenclature étant maintenant précisée, nous pouvons définir les propriétés caractéristiques des différentes classes d'immunoglobulines, en fonction bien souvent de leurs éléments constitutifs.

B - CARACTERISTIQUES DES IMMUNOGLOBULINES

a) Les Ig G

Les Ig G possèdent deux chaînes légères et deux chaînes lourdes selon le schéma proposé par COHEN et PORTER (20). Chaque chaîne légè-

re est reliée à une chaîne lourde par un pont disulfuré et chaque chaîne lourde est reliée à l'autre chaîne lourde par au moins un pont disulfuré, ce qui nous donne du point de vue formule moléculaire développée :

soit $\gamma_2 \quad \kappa_2$

soit $\gamma_2 \quad \lambda_2$

Dans le sérum, elles représentent environ 75 p.cent des immunoglobulines selon OSSERMAN et TAKATSUKI (21) et leur concentration est, selon FAHEY et LAWRENCE (22), de 1 200 à 1 400 mg pour 100 ml. Leur poids moléculaire est d'environ 150 000 avec un coefficient de sédimentation d'environ 6,6 S.

Chaque fragment F ab contient, selon FRANKLIN et STANWORTH (23), l'un des deux sites de combinaison présent sur la molécule complète au niveau des extrémités amino-terminales de la chaîne légère et lourde (24) car, bien que le site de combinaison se trouve surtout sur les chaînes lourdes, il a été souligné par ROHOLT, RADZIMSKI et PRESSMAN (25) d'une part, NETZGER et SINGER (26) d'autre part, que la proximité de la chaîne légère est nécessaire à l'expression complète de l'activité anticorps.

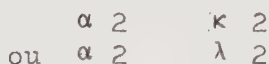
Par contre, le fragment Fc n'a aucune fonction anticorps mais possède de nombreuses fonctions biologiques, en particulier :

- la sensibilisation de la peau de Cobaye ;
- le transfert actif placentaire
- fixation du complément (27) (28) et surtout
- le réglage du catabolisme des Ig G, rôle qui a été définitivement établi par SPIEGELBERG et WEIGLE (29) après que d'autres travaux de la même équipe (30) et ceux de FAHEY et ROBINSON (31) aient mis l'accent sur la relation

entre le fragment Fc d'une part, la persistance et le catabolisme des γ G dans la circulation d'autre part.

b) Les Ig A

Elles représentent environ 15 p.cent des immunoglobulines. Leur taux sérique est compris entre 200 et 400 mg par 100 ml. Leur structure est comparable à celle des Ig G, ce qui donne une formule moléculaire développée



Leur poids moléculaire est d'environ 150 000 avec une constante de sédimentation de 6,6 S comme les Ig G, mais elles en diffèrent par une tendance plus marquée à la polymérisation en unités de constante de sédimentation : 9 S, 11 S, 13 S. Elles ont en outre une teneur plus élevée en hydrates de carbone (21).

c) Les Ig M

Elles constituent environ 5 p.cent des globulines totales, leur taux sérique est d'environ 100 mg par 100 ml avec une constante de sédimentation de 19 S.

d) Les Ig D

Leur taux sérique est d'environ 3 mg par 100 ml, selon ROWE et FAHEY (18). Elles sont constituées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères.

C - AUTRES CARACTERISTIQUES DES IMMUNOGLOBULINES

Cette classification que nous venons d'évoquer basée sur des propriétés physio-chimiques ou immunologiques assure aux différentes clas-

ses d'immunoglobulines une homogénéité au sein des espèces mais d'autres spécificités basées elles sur la génétique vont nous permettre de définir des différences, non plus d'espèces mais d'individus.

Cette spécificité pour les immunoglobulines correspond essentiellement aux groupes Gm et Inv.

a) Les groupes Gm

C'est GRUBB et LAUREL (32) qui, en 1956, ont eu le grand mérite de définir le premier facteur supporté par des gammaglobulines, transmis selon un mode Mendelien simple. Il fut appelé Gm (a). Depuis, 26 groupes Gm ont été décrits.

Cette spécificité est mise en évidence au laboratoire par des méthodes sérologiques d'inhibition.

Les facteurs Gm sont reliés uniquement aux chaînes lourdes des Ig G selon FRANKLIN - FUDENBERG - MELTZER et STANWORTH (33). Ils n'ont été mis en évidence que sur les chaînes lourdes $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ par TERRY et Coll.(34).

b) Les groupes Inv.

ROPARTZ, ROUSSEAU, RIVAT et LENOIR toujours par une réaction simple dans son principe d'inhibition - agglutination découvrent un nouveau facteur qui ne semblait pas en rapport avec le facteur Gm. Les facteurs Inv sont exclusivement liés aux chaînes légères des Ig G, Ig A, Ig M et protéine de Bence-Jones (35) et plus précisément aux chaînes légères de type K (34). Les réactifs servant à définir ces facteurs sont rarissimes si bien qu'il n'a été étudié que trois facteurs Inv (1) Inv (a) Inv (b)

selon ROPARTZ, désormais appelés Inv (1), Inv (2) et Inv (3).

c) Les réactifs anti Gm et anti Inv

Les facteurs Gm et Inv sont définis par l'inhibition d'une réaction d'agglutination (36) peut se décomposer en trois phases :

les deux premières réactions représentent pratiquement une classique relation de Waaler-Rose. Quelques sérums de P.C.E. ont la propriété d'agglutiner les hématies O Rh+ sensibilisées par des anti-D incomplets. Le mérite de GRUBB et LAUREL est d'avoir démontré que cette agglutination peut être inhibée par l'adjonction de certains sérums normaux. Ainsi, par définition, les sérums inhibiteurs possèdent le facteur Gm correspondant à la spécificité de la P.C.E., celle-ci possédant la spécificité anti-Gm.

On peut résumer ainsi cette démonstration :

- première réaction :
G.R. O Rh+ + Anti-D incomplet c'est l'équivalent du complexe agglutinable.
- deuxième réaction :
G.R. sensibilisés + P.C.E. c'est l'équivalent du complexe agglutinant.
- troisième réaction :
G.R. sensibilisés + P.C.E. + sérum,
c'est la réaction d'inhibition.

S'il y a inhibition, le sérum est dit Gm (+).

Dès 1960, ROPARTZ et Coll. montrent que les sérums de sujets apparemment sains possédaient également une spécificité anti-Gm. De tels sérums sont appelés SNagg (sérum normal agglutinant). Par analogie, STEINBERG cité par ROPARTZ (36) propose de donner aux P.C.E. pré-

sentant une spécificité anti-Gm le symbole Ragg. Tous les sérums anti-Inv connus à l'heure actuelle sont des SNagg alors que les anti-Gm peuvent être présents aussi bien dans les sérums de P.C.E. que dans les sérums normaux. Les anti-Gm des Ragg sont toujours exclusivement des Ig M tandis que les anti-Gm des SNagg, bien que très fréquemment reliés aux Ig M, sont parfois des Ig G.

d) Intérêt des groupes Gm et Inv

1) Leur apport se révèle d'un intérêt extrême en séro-anthropologie, complétant heureusement la mosaïque des gènes érythrocytaires.

2) En médecine légale, avec la réserve que la génétique de ces facteurs est encore incertaine, on peut les utiliser dans des recherches de paternité.

3) Les greffes d'organe sont facilitées par la connaissance de ces groupes.

4) Les sérums des myélomateux, selon ROPARTZ, RIVAT, ROUSSEAU et FINE, peuvent également être étudiés du point de vue groupage Gm et Inv. Puisque nous avons vu que la spécificité était reliée aux chaînes légères, la présence ou non de ces facteurs pourra aider à établir la présence d'une microglobuline.

5) Enfin, FUDENBERG, cité par ROPARTZ (36) a pu montrer que certaines spécificités Gm étaient reliées à certains polypeptides inclus dans la séquence des chaînes aminées. D'autre part, BAGLIONI et Coll. (37) ont souligné que les facteurs Inv (a) et Inv (b) semblaient être en rapport avec la nature de l'acide aminé placé en position 191, dans la séquence des acides aminés présents sur les chaînes légères de type K.

Ces dernières remarques vont nous inciter à consacrer une étude à l'analyse de la structure primaire des chaînes aminées et plus particulièrement à celle des chaînes légères dont les travaux ont bénéficié du matériel d'élection que constituent les protéines de Bence-Jones.

e) Structure des chaînes légères

L'étude des peptides notées à partir de protéines de Bence-Jones traitées par la trypsine après Saminoethylation puis soumises au fractionnement chromatographique ont permis à PUTNAM, EASLEY, HELLING (38) de mettre en évidence :

- l'existence de nombreux peptides communs
- l'hypothèse que les chaînes légères κ et λ sont constituées de la juxtaposition de deux segments :
 - un segment constant dont tous les acides aminés sont les mêmes à l'intérieur d'un type donné κ ou λ de chaînes légères,
 - un segment variable dont la séquence des acides aminés est partiellement variable d'une chaîne légère à l'autre.

Cette hypothèse a été confirmée lorsqu'ont été publiées des séquences complètes de chaînes légères humaines type κ par PUTNAM, TITANI, WHITLEY (39), de chaîne légère de Souris type κ par GREY, DREYER, HOOD (40), de chaîne légère humaine type λ par WIKLER et Coll. (41) en 1967.

L'analyse de ces travaux encore restreints permet de dégager les faits suivants :

1) Structure des chaînes κ

Elles sont constituées de 214 acides aminés. Comme toute chaîne polypeptidique, elles com-

prennent un groupement carboxyterminal et un groupement aminoterminal. Chez l'homme, la partie constante comprend les 107 derniers acides aminés situés sur l'extrémité C terminale. Ces 107 acides aminés sont identiques, sauf au niveau du site 191 où on peut trouver soit une Leucine, soit une Valine (37) déterminant respectivement les facteurs Inv (2) et Inv (3). Ces chaînes légères sont reliées aux chaînes lourdes par l'intermédiaire de cystéine terminale qui, sur les chaînes κ se trouve en position 214.

La moitié variable se trouve sur l'extrémité N terminale.

2) Structure des chaînes λ

Elles sont également constituées d'une moitié C terminale constante et d'une moitié N terminale variable. La cystéine qui participe au pont disulfuré avec la chaîne lourde se trouve en avant-dernière position sur l'extrémité C terminale. EIN et FAHEY (42) ont décrit deux sous-types de chaînes λ que APELLA et EIN (43) ont démontré être en relation avec la substitution au niveau du site 190 d'une arginine par une lysine. Ces sous-groupes pourraient correspondre aux déterminants antigéniques décrits par RUFFILLI, BAGLIONI (44) mais la même équipe a cependant souligné qu'il était prématuré de définir la correspondance absolue d'un déterminant antigénique avec la nature des acides aminés présents sur l'enchaînement polypeptidique selon QUATTROCCCHI et Coll. cités par BOFFA, FAURE et ZAKIN (45).

Des travaux plus récents de l'équipe PUTNAM et Coll. (46) signalent que la moitié variable N terminale a une longueur variable. Ainsi, la première chaîne légère type λ possédait 213 acides aminés tandis que trois autres chaî-

nes étudiées ultérieurement en possédaient 216. L'acide aminé sur l'extrémité N terminale serait le plus souvent l'acide pyrrolydone carboxylique (P.C.A.) en accord avec les travaux de HOOD et Coll. (47).

3) Homologies entre les chaînes κ et λ (48)

Lorsque les séquences connues de chaînes légères type κ et λ sont alignées l'une en-dessous de l'autre pour obtenir un maximum de positions d'identité on obtient les résultats suivants :

sur 209 positions d'acides aminés on note :

- une identité totale dans 59 cas
- une identité probable dans 35 cas - cela correspond aux cas où l'on n'a pas pu définir que les résidus glutamiques, aspartiques ... étaient sous la forme amide ou pas.

Ces deux chiffres additionnés représentent 44 p.cent des acides aminés. Cette proportion étant presque semblable à celle que l'on retrouve entre les chaînes d'hémoglobine α et β . Si l'on introduit en plus les paires chimiquement homologues comme Valine et Leucine, la similitude devient encore plus frappante : 129 paires d'acides aminés, soit 60 p.cent, peuvent être considérées comme homologues. Par contre, le fait qu'il y ait 115 paires d'acides aminés structurellement différentes suggère que les gènes déterminant des deux chaînes se sont développées à travers une série de mutations successives.

L'étude de la distribution des positions d'identité montre qu'elle s'est faite au hasard à travers les deux chaînes et qu'elle est presque également partagée entre les deux moitiés constantes et variables, ce qui laisse supposer que la divergence d'évolution dans les

deux moitiés s'est accomplie de manière semblable.

Ces constatations permettent de dégager plusieurs conséquences :

- la variation génétique n'influe que sur 40 p.cent des positions d'acides aminés
- la préservation d'une homologie dans la structure des chaînes κ et λ permet de prévoir qu'elles doivent également être semblables du point de vue structure tertiaire :

PUTNAM, TITANI, WHITLEY d'une part, MILSTEIN (49) ont pu confirmer cette hypothèse en montrant que les deux types de chaînes possèdent deux longues boucles à l'intérieur de leurs chaînes :

- les deux cystéines en position 23 et 88 constituant un premier pont intra-chaîne, englobant 66 acides aminés
- les deux cystéines en position 134 et 194 dans la moitié C terminale, englobant 61 acides aminés.

Enfin ces auteurs estiment que, si la portion variable est bien responsable de la spécificité antigénique des chaînes légères, ils n'en soulignent pas moins l'importance de la présence de la molécule entière étant donné qu'il subsiste une analogie dans les deux moitiés des chaînes légères aussi bien qu'une symétrie semblable dans l'espace des deux types de chaînes légères.

f) Structure des chaînes lourdes

On ne connaît pas encore la structure complète en acides aminés des chaînes lourdes, mais un modèle analogue à celui des chaînes légères avec une moitié variable N terminale et une moitié constante a pu être proposée par

SINGER et DOOLITTLE (50) et par HILL et Coll. (51).

g) Analogie entre les chaînes légères et les chaînes lourdes

Bien que la théorie de BURNETT (52) laisse prévoir une analogie entre les chaînes légères et le fragment Fd (moitié de la chaîne lourde contenu dans le fragment F ab au niveau de nombreux polypeptides), HILL et Coll. ont pu mettre en évidence la remarquable homologie entre les fragments Fc d'une immunoglobuline de Lapin et une chaîne légère type κ . Ils ont pu ainsi noter 42 positions d'identité, soit 25 p.cent du total. L'analogie devient encore plus remarquable si on compare la moitié constante C terminale de différentes chaînes légères avec la moitié C terminale de chaînes lourdes de Lapin.

Ces zones d'analogie leur ont permis de supposer que les chaînes légères et les chaînes lourdes proviennent d'un gène ancestral commun.

On pourrait ainsi expliquer le polymorphisme de certaine protéinurie sélective où l'on voit apparaître en plus des chaînes légères, des fragments Fc, ce qui représente le cas d'une protéinurie étudiée par BOFFA et Coll.(5).

CHAPITRE II

-:-

LE MYELOME

-:-

A - GENERALITES

Nous allons maintenant consacrer un chapitre au myélome classique, ce qui nous permettra de souligner ultérieurement les particularités cliniques et surtout biologiques du myélome avec protéine de Bence-Jones pure.

Nous allons, dans les lignes suivantes puiser abondamment dans la mise au point remarquable faite par BOUSSIER, récemment (53) en insistant toutefois sur le syndrome rénal et l'association Myélome-Amyloïdose.

B - DEFINITION DU MYELOME

Nous ferons nôtre celle de BOUSSIER: "Les myélomes sont des affections malignes du système hématopoïétique caractérisées d'une part par une prolifération portant spécifiquement et exclusivement sur la lignée plasmocytaire, d'autre part par l'atteinte prédominante (quoique non exclusive) de la moelle osseuse".

Il est caractérisé par un quadruple syndrome clinique - radiologique - hématologique et humoral. Il s'observe dans 95 p.cent des cas après 40 ans et le sexe masculin est deux fois plus atteint que le sexe féminin.

C - ETUDE CLINIQUE

a) Le syndrome osseux et l'atteinte neurologique

1) Les douleurs constituent le syndrome fondamental de la maladie de Kahler. 90 p.cent selon BAYRD et HECK (54) et selon DI GUGLIEMO (55), plus de 90 p.cent selon CARSON (56), 76 p.cent dans une statistique de MALLARME, FAUVERT, HARTMAN et ORCEL (57). Révélatrices ou non, ce sont :

- soit des douleurs diffuses, erratiques, prises souvent pour des crampes,
- soit des algies bilatérales et symétriques de siège variable (thoraciques, lombo-abdominales ou sciatiques) ces dernières évoquent plus directement un début de compression médullaire dont il faut rechercher attentivement les signes.

2) Les fractures spontanées ou succédant à un traumatisme minime atteignant surtout le rachis et les côtes.

3) Les tumeurs se rencontrent sur les os plats : gril sterno-costal, clavicule, crâne. DEJEAN (58) dans sa thèse, dont nous aurons l'occasion de reparler, rapporte un détail pittoresque : celui du malade remarquant en se peignant que son crâne présentait des "dépressions".

b) Les autres signes

1) L'atteinte de l'état général est un signe souvent précoce ; l'asthénie, l'anémie, l'anorexie et les signes gastro-intestinaux se combinent plus ou moins, la fièvre est fréquente.

2) L'hépatomégalie est discrète, due à une infiltration plasmocytaire portale ou sinusale de l'organe. Les tests de floculation sont évidemment très perturbés du fait de la paraprotéïnémie, cependant la rétention de la Bromo-sulfonephtaléine et l'augmentation des phosphatases alcalines constituent les meilleurs témoins de cette atteinte.

3) L'atteinte splénique est ordinairement discrète, palpable juste sous les fausses côtes, on la retrouve dans 17 p.cent des cas selon MALLARIE et Coll. (57).

4) L'atteinte rénale - Elle se retrouve dans 70 p.cent des cas, se traduisant par une protéinurie banale ou de Bence-Jones mais ce qui est plus intéressant à noter pour notre étude, la thermosolubilité n'est révélée que dans 50 p.cent des cas - la néphrite subaiguë ne se démasque qu'à la fin de l'évolution dans 2/3 des cas, se traduisant par des taux élevés d'azotémie et une atteinte des clearances.

5) Les lésions d'amyloïdose sont fréquentes. Nous allons nous attarder un peu sur l'association myélome-amylose. OSSERMAN et TAKATSUKI (21) la signalent dans 21 cas sur 262, soit 7 p.cent, dans 25 p.cent des cas selon MAGNUS - LEVY (59). Ces formes méritent d'être notées car, d'une part, la substance amyloïde ne présente pas exactement les mêmes caractères tinctoriaux que dans l'amyloïdose secondaire, d'autre part DEBRAY J. (60) souligne la topographie différente de l'amylose dite primitive qui est celle retrouvée dans le myélome. Dans celle-ci, les localisations sont plutôt cardiaques, pulmonaires, digestives, musculaires, linguales et même pancréatiques, gonadiques - SELIGMAN (61) suppose qu'un même désordre est capable d'engendrer tantôt une amylose, tantôt

de favoriser la production d'une paraprotéine, tantôt les deux à la fois. DEBRAY J. se basant sur des observations faites au microscope électronique ainsi que sur celles fournies par les techniques d'immunofluorescence qui montraient la sécrétion de substances amyloïdes par des cellules de type réticulo-endothélial, suggère que les plasmocytes pourraient sécréter soit la fraction gluco-protéique de la substance amyloïde, soit une substance pré-amyloïde, en faisant toutefois la réserve que cette juxtaposition ne pourrait traduire qu'une affinité particulière de certains plasmocytes pour la substance amyloïde. Il est toutefois troublant que sur les 21 cas signalés par OSSERMAN et TAKATSUKI, 13 étaient des myélomes à Bence-Jones pure et six des myélomes avec présence d'une protéine de Bence-Jones associée.

6) Les adénopathies sont rares, à type de micro-adénopathies.

7) Les troubles neurologiques sont assez fréquents. Nous trouvons en premier les douleurs en ceinture, déjà signalées, souvent en rapport avec une compression médullaire, à installation lente ou rapide avec paraplégie, troubles sensitifs et sphinctériens. On peut encore signaler les atteintes périphériques à type de multinévrite. Quant aux troubles psychiques, ils sont fréquents mais non spécifiques, à type de confusion, hallucination qui ont pu faire parler d'encéphalose dysglobulinémique.

8) Des localisations glandulaires, ovaires, testicules, amygdales, pancréas, surrénales.

9) Le tractus digestif peut être atteint, ce qui détermine des troubles tels que diarrhée, constipation, hémorragies gastro-intestinales.

10) La peau peut être intéressée sous forme de tumeurs sous-cutanées.

11) Les manifestations pulmonaires se traduisent par des épisodes pulmonaires aigus ou subaigus récidivants.

12) Il peut y avoir un syndrome hémorragique soit des muqueuses, soit cutané et purpurique mais rarement important, des formes hémorragiques dans quelques cas révélatrices ont été décrites: thèse de LEY, cité par HUGUES (62).

D - ETUDE RADIOLOGIQUE

Les signes sont retrouvés dans 85 à 95 p.cent des cas. Ce sont surtout les os du tronc, le crâne, les humérus et le fémur qui sont atteints. Les lacunes à l'emporte-pièce constituent l'image classique et très évocatrice. Tous les aspects peuvent se rencontrer depuis la grosse géode bien limitée qui érode tout un segment osseux vers la corticale qu'elle respecte longtemps jusqu'aux micro-géodes disséminées.

Parfois on peut voir une déminéralisation nette, surtout au niveau du rachis : les vertèbres au maximum sont biconcaves, voire "fantomatiques". Un aspect particulier est représenté par la myélomatose diffuse de WEISSENBAACH et LIEVRE. Un caractère est très important : c'est l'absence de toute condensation osseuse.

E - ETUDE HEMATOLOGIQUE

a) L'anémie est habituelle. Elle est normocyte ; la valeur globulaire est normale ; le taux des globules blancs est habituellement

normal mais on peut retrouver aussi bien une neutropénie qu'une polynucléose neutrophile ou monocyttaire.

La plasmocytose périphérique qui peut être faite de plasmocytes pathologiques n'est pas exceptionnelle au stade terminal de la maladie.

Les plaquettes sont en général diminuées modérément mais les thrombopénies au-dessous de 100 000 ne s'observent que dans 25 p.cent des cas.

b) Myélogramme

C'est un critère essentiel du myélome. On constate une raréfaction du tissu myéloïde normal mais surtout il existe une prolifération faite de plasmocytes normaux et surtout pathologiques suffisamment abondante pour ne pas laisser place au doute ; s'ils sont peu nombreux ou même absents, la ponction en d'autres points confirmera le diagnostic.

F - ETUDE HUMORALE

Le myélome se caractérise par la présence dans le sérum d'une paraprotéine.

Définition d'une paraprotéine :
MAWAS et BURTIN (7) la définissent ainsi :
"une paraprotéine qui, après migration en électrophorèse, donne un pic étroit en raison d'une structure et d'une mobilité relativement très homogènes, en concentration anormalement élevée et ayant la même antigénicité de base qu'une immunoglobuline du sérum humain normal".

D'une part, les travaux de MANNIK et KUNKEL (63), ceux de FAHEY et SALOMON (64), MIGITA et PUTNAM (65) ayant permis de déterminer deux

types de paraprotéines communs aux myélomes à Ig G, Ig A, à la protéine de Bence-Jones, d'autre part ces mêmes travaux ayant souligné que les protéines de Bence-Jones urinaires et les paraprotéines sériques sont du même type, sachant en outre que les protéines de Bence-Jones sont assimilées par EDELMAN et GALLY (4) aux chaînes légères des immunoglobulines normales et myélomateuses, nous pourrons en tirer la conséquence que chaque myélome ne possède qu'un seul type de chaîne légère soit K soit λ .

65 p.cent des myélomes sont du type K

35 p.cent des myélomes sont du type L.

GREY et KUNKEL, en 1964, ayant démontré que les myélomes à Ig G ne possèdent qu'un seul type de chaîne lourde, nous pouvons par exemple caractériser ainsi une paraprotéine myélomateuse : Ig G1 K si sa chaîne légère est du type K et sa chaîne lourde de type γ 1.

Mais ces paraprotéines sont-elles anormales ? La question est posée par SELIGMAN et Coll.(66). Leur réponse est plutôt en faveur du non. Selon ces chercheurs, chaque globuline myélomateuse est très proche, sinon identique à une population moléculaire très restreinte d'immunoglobulines normales. Ils soulignent les profondes analogies entre anticorps isolés de spécificité étroite et les paraprotéines. Il reste que l'éventuelle activité anticorps des globulines myélomateuses n'a été qu'exceptionnellement prouvée. BEAUMONT et Coll. (67) apportent une preuve de l'activité anticorps des protéines myélomateuses. En effet, dans deux myélomes à Ig A ils ont prouvé que l'Ig A avait une activité spécifique qui s'adressait à un site commun aux α et β lipoprotéines : l'antigène P g et ces auteurs aussi émettent l'hypothèse que toutes les im-

munoglobulines myélomateuses ont probablement une activité spécifique qu'il faut découvrir et pouvant expliquer une symptomatologie particulière. Dans leurs deux cas, il se trouvait associées au myélome une hyperlipidémie, xanthomatose, et athérosclérose. Il semblerait donc plus approprié d'utiliser le terme composant M si usité à l'étranger, qui n'a pas de signification nosologique mais qui n'est pas très euphonique en français.

Enfin, les protéines de Bence-Jones avec leur propriété de thermosolubilité peuvent se retrouver dans le sérum et les urines d'un certain nombre de myélomateux, isolées ou associées à une paraprotéine dans le sérum.

G - CLASSIFICATION DES MYELOMES

Nous pouvons, selon l'analogie que présente la paraprotéine avec une immunoglobuline normale, établir une classification :

- Myélomes à Ig G :
66 % selon OSSERMAN et TAKATSUKI
58 % selon FINE J.M. sur une statistique de 252 cas (68)
- Myélomes à Ig A :
22 % et 31 % selon les mêmes auteurs.
- Myélomes à Ig D : 1 %
- Myélomes à Ig E : 1 seul cas décrit par JOHANSSON en 1967.
- Myélomes à protéine de Bence-Jones pure :
21 % selon WILLIAM R.C. Jr et Coll. (1),
7 % selon SALOMON et FAHEY (69),
10 % selon FINE J.M.

Nous aurons bien sûr à revenir sur ces derniers chiffres.

Nous pouvons résumer en un tableau, comme MAWAS et BURTIN, les différentes possibilités rencontrées dans le myélome selon la présence ou non d'une protéine de Bence-Jones dans le sérum et les urines.

Paraprotéine présente dans le sérum		Protéine dans les urines
MYELOMES	Ig G	Bence-Jones ou pas
	Ig A Avec ou	
	Ig D sans	
	Ig E Bence-Jones	

H - SYNDROME PROTIDIQUE

Deux types de perturbation sont à considérer, sériques et urinaires que nous rappellerons brièvement.

a) L'hyperprotidémie fait assez souvent partie du tableau. Selon PUTNAM et UDIN d'une part (70), SKAPLER et Coll. (71), on trouve dans 2/3 des cas une protidémie supérieure à 90 g/litre. FAUVERT et Coll. (72) trouvent, dans 82 p.cent des cas, une protidémie supérieure à 80 g/litre.

b) Vitesse de sédimentation

L'accélération de la vitesse de sédimentation est très fréquente, elle devient très suggestive lorsqu'elle dépasse 100 mm à la première heure. Cette accélération est influencée surtout par l'augmentation des globulines myéloma-

teuses. En effet, les vitesses de sédimentation, malgré une anémie manifeste, peuvent être normales ou faiblement augmentées.

I - METHODES DE DIAGNOSTIC DE LA PARAPROTEINE SERIQUE

a) Electrophorèse sur papier

Elle consiste à étudier sur papier la migration des protéines sériques ou urinaires sous l'action d'un champ électrique (73). Normalement, les pourcentages sont les suivants :

albumine : 55 % ; α 1 : 5 % ; α 2 : 7 % ;
 β : 15 % ; γ : 18 %

Elle ne permet évidemment pas de séparer les différentes immunoglobulines normales, mais elle permet cependant de classer les myélomes en myélome γ , β , d'après la mobilité électrophorétique de la paraprotéine.

Selon FAUVERT et Coll. (72), l'électrophorèse détecte un constituant anormal dans 82 p.cent des cas, un constituant supplémentaire dans 8 p.cent des cas.

L'électrophorèse montre en outre une hypogammaglobulinémie qui ne sera mise en évidence à l'électrophorèse que s'il s'agit d'un β myélome. Cette remarque est contingente dans le diagnostic du myélome mais prendra toute son importance lorsque nous aborderons la caractérisation du myélome à Bence-Jones pure.

b) L'immuno-électrophorèse sur gel d'amidon (74)

Elle apporte des renseignements très importants car elle a non seulement un pouvoir de résolution très élevé, mais encore ajoute un effet de filtration à la simple électrophorèse.

En particulier, certaines γ G auront un déplacement cathodique alors que la plupart des γ G et les γ A migrent vers l'anode.

c) L'immuno-électrophorèse de GRABAR et WILLIAMS C.A. (75)

Définition -

Elle comprend deux temps successifs :

- la migration sur gélose des protéines dans un champ électrique, soit une électrophorèse,
- la diffusion simultanée dans la gélose des protéines sériques ainsi séparées et d'un immun sérum animal anti-protéines humaines déposé dans une gouttière parallèle à l'axe de migration électrophorétique. Elle permet d'établir le type immunologique de l'anomalie.

Dans ce but, on utilise des immun-sérums anti -sérum humain total, possédant les anticorps anti- γ G, γ A, γ M, des immun-sérums spécifiques anti- γ G et γ A, des immun-sérums spécifiques des chaînes légères type κ (kappa) ou λ (lambda).

Par l'immuno-électrophorèse FINE J.M. (68) peut relier aux myélomes à Ig G ou Ig A 90 p. cent des myélomes dans une statistique portant sur 252 cas.

Enfin, on peut pratiquer d'autres examens :
- l'ultracentrifugation analytique du sérum permet de déterminer la constante de sédimentation d'une protéine et aussi de déterminer son poids moléculaire. Cette méthode a permis à WALDENSTROM d'isoler la macroglobuline qui porte son nom, elle peut aussi apporter des renseignements essentiels dans le diagnostic de la maladie des chaînes légères.

- On peut aussi rechercher la nature cryo-

globulinique possible de la paraprotéine ou l'existence d'une puroglobuline.

- On peut aussi faire la mesure quantitative des globulines normales.

J - PROTEINURIE DE BENICE-JONES

Enfin, l'étude des urines permettra de détecter une protéine de Bence-Jones. Si elle est mise en évidence par le test de thermosolubilité - les statistiques sont très variables - l'électrophorèse et les méthodes immunologiques se révèlent des méthodes beaucoup plus sensibles, nous le verrons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III

-:-

LA PROTEINE DE BENICE-JONES

-:-

A - GENERALITES

Vers le milieu du XIXe siècle, BENICE-JONES (76) reconnaît dans les urines d'un malade, la présence d'une protéine spéciale qui précipitait au chauffage, puis qui se redissolvait à l'ébullition. La protéine de Bence-Jones possède d'ailleurs d'autres propriétés physiques telle une susceptibilité différente à la solubilité dans les solutions salines, ce qui a permis à EFFERSON et TIDSTRÖM (77) de définir un nouveau test baptisé par eux "Salting out test". Mais le caractère physique le plus anciennement connu reste encore de nature mystérieuse ... PUTNAM, EASLEY, LYNN et coll. (78), dans leur description d'un test simplifié, ont bien insisté sur l'importance des conditions de pH et des forces ioniques.

B - PROTEINEMIE DE BENICE-JONES

Alors que l'existence de la protéine de Bence-Jones urinaire est connue depuis plus d'un siècle, il faut attendre 1899 pour voir ELLINGER (79) indiquer la présence possible d'une protéine de Bence-Jones dans le sérum d'un myélomateux en observant que les deux protéines myélomateuses sériques et urinaires

précipitaient à 56°. Le terme de pyroglobuline fut aussi choisi pour désigner ce phénomène. Cependant, cette observation perd de sa valeur lorsque SHIRER et Coll. (80), KYDD (81) prouvent que certaines globulines de myélome sans protéinurie avaient également un comportement de pyroglobulines. Un pas important est franchi en 1941 par GUTMAN et Coll. (82) et par MOORE et Coll. (83), en 1943, lorsque ces auteurs mettent en évidence par électrophorèse des anomalies du sérum qu'ils attribuent à la protéine de Bence-Jones par des techniques immunologiques, ayant un poids moléculaire de 40 000 par la méthode de l'ultracentrifugation. Plus récemment, en 1956, GRABAR, FAUVERT, BURTIN et HARTMAN prouvent aussi la présence d'une protéine de Bence-Jones sérique mais un doute subsistait encore sur l'identité complète ou non entre les protéines sériques et urinaires. C'est le mérite de SALOMON et FAHEY, en 1964 (59), de lever ce doute. Ce sont qui, en effet, isolent les protéines de Bence-Jones sérique et urinaire par chromatographie, prouvent leur nature de microglobuline par l'ultracentrifugation et leur identité antigénique par la technique immunologique d'OUCHTERLONY en double diffusion.

L'identité entre les deux protéines étant un point acquis, nous pouvons aborder l'étude des protéines de Bence-Jones tant sériques qu'urinaires.

C - PROPRIETES DES PROTEINES DE BENCE-JONES

Les protéines de Bence-Jones, en dehors de leurs propriétés thermosolubles, sont des molécules de petite taille, homogènes à l'électrophorèse comme toute paraprotéine. En effet, nous l'avons vu, BURTIN et Coll. (10) KORNGOLD

et LIPARI (9) ont mis l'accent sur leur nature antigénique d'une part, d'autre part, les protéines de Bence-Jones sont des chaînes légères ne possédant qu'un seul type soit κ soit λ (4).

Nous pouvons donc ainsi définir les protéines de Bence-Jones : ce sont des immunoglobulines homogènes à l'électrophorèse et qui ne possèdent qu'un seul type de chaînes légères détectables par les méthodes immunologiques.

Nous ne nous dissimulons pas qu'elle se révèle dans certains cas un peu trop didactique, il serait abusif de toujours assimiler les protéinuries sélectives aux chaînes légères, bien que ce schéma soit valable dans notre étude du myélome à Bence-Jones pure, en effet, BOFFA et Coll. (5) rapportent deux exceptions dans une publication récente. En faisant l'étude par l'électrophorèse de 21 protéinuries sélectives associées à des myélomes à Ig G, ils ont pu montrer que deux urines, parmi ces myélomateux, présentaient un polymorphisme. Les urines du premier malade comportaient deux composants de mobilité β et γ ; le premier pic était composé effectivement de chaînes légères, tandis que les composants du deuxième pic ne réagissaient qu'avec un immunosérum spécifique anti- γ G épuisé par des chaînes légères, ce qui prouvait sa parenté avec les chaînes lourdes. L'absence des facteurs Inv, le faible poids moléculaire révélé par l'ultracentrifugation leur permettaient d'assimiler ce composant au fragment Fc des chaînes lourdes.

Différentes analyses pratiquées sur un composant de mobilité β isolé dans les urines d'un deuxième malade leur permettent de conclure à l'analogie avec le fragment Fab. La pré-

sence inhabituelle de ces composés dans les urines des myélomateux les incitait à prévoir trois catégories de protéinurie sélective d'après leur analogie avec les fragments isolés d'immunoglobulines :

- un premier groupe composé de chaînes légères, ce qui correspond à la protéine de Bence-Jones classique,
- un deuxième groupe composé de fragments Fc,
- un troisième groupe composé de fragments Fab.

D - CARACTERISTIQUES DES PROTEINES DE BENCE-JONES

Ce sont généralement des molécules de faible poids moléculaire : 20 000 à 45 000. PUTNAM (84) signalait l'existence de deux types de protéines de Bence-Jones selon leur taille.

Les travaux de BERNIER et PUTNAM (85), ceux de VAN EJK, MONFOORT et WESTERBRINK (86), de GALLY et EDELMAN (87), MILSTEIN (88) ont permis de préciser cette constatation, les protéines de Bence-Jones peuvent exister sous trois formes :

- comme monomères de chaînes légères correspondant à un P.M. de 20-25 000,
- comme dimères de chaînes légères, soit un P.M. de 40 - 45 000 reliées par des liaisons non covalentes, converties en monomères lorsqu'ils sont placés dans des solvants tels que l'acide acétique,
- comme dimères reliées par des ponts disulfurés.

Les chaînes K existent habituellement sous forme de monomères ou de dimères de chaînes légères non reliées par des ponts disulfurés ce qui s'explique par la présence de la cys-

téine comme dernier acide aminé sur la moitié C terminale des chaînes légères K.

Mais des travaux plus récents ont permis à DEUTSCH (89), à WILLIAMS R.C. Jr, PINNEL et BRATT (90) de prouver l'existence de protéines de Bence-Jones ayant un P.M. de 11 600 soit la moitié d'une forme monomérique, qui possédaient les caractères antigéniques des chaînes légères, à un degré moindre, leur faisant envisager la possibilité d'une synthèse avortée de chaînes légères.

Enfin, GREY et KOHLER (91) ont mis en évidence très récemment une protéine de Bence-Jones sérique composée de quatre chaînes soit un tétramère d'un poids moléculaire de 84 000, composé de deux dimères jointes par des liaisons non covalentes - les chaînes légères dans le dimère étant reliées par des ponts disulfurés.

E - DIAGNOSTIC DE LA PROTEINE DE BENCE-JONES

Les différentes caractéristiques physiques, électrophorétiques et immunologiques sont à la base des différentes méthodes de diagnostic de la protéine de Bence-Jones que nous allons maintenant envisager.

a) Méthodes basées sur les propriétés physiques

Les méthodes les plus nombreuses reposent bien sûr sur la propriété de thermosolubilité. La recherche est facilitée en filtrant à chaud à l'étuve à 70° - c'était le conseil donné par PAGET (92) - les urines que l'on aura au préalable acidifiées et minéralisées. KENNY et MOLONEY (93) dans une étude critique de différentes statistiques, trouvent des chiffres

variant entre 8 et 87 p.cent en moyenne 50 p.cent. Cependant, WUHRMAN et MARKI (94), dans des travaux plus récents, ne relèvent que dans 25 p.cent des cas le critère de thermosolubilité des protéines de Bence-Jones.

1) Critique

Ces résultats, avec des différences impressionnantes, peuvent être critiqués sur trois plans :

- sur le plan composition du matériel - en effet, dans les travaux assez anciens, ceux de MAGNUS-LEVY (95) par exemple, qui trouvaient 75 p.cent de tests de Bence-Jones positifs, le diagnostic de myélome n'étant fait que lors d'étapes plus tardives de la maladie qu'actuellement et SNAPPER et KAHN (96) ont bien souligné que la protéinurie de Bence-Jones était plus fréquente en fin d'évolution et qu'elle constituait un excellent signe de pronostic.

- sur le plan sensibilité des tests - les progrès des techniques ont permis d'éliminer pratiquement tous les faux positifs. Par contre la présence d'une albuminurie associée risque de perturber la mise en évidence d'une thermosolubilité. Selon VANDOMMELEN (97) qui a collationné 541 cas de myélomes dans sa thèse, on ne trouve une association albuminurie-protéinurie que dans 5,1 p.cent des cas. Enfin, RIVA (98) est le premier à souligner que la thermosolubilité à 100° n'accompagnait pas toujours la précipitation de la protéinurie à 56°.

- sur le plan exclusivité de la propriété - les travaux de WEBB, ROSE, SEHON (99), ceux de FRANKLIN (100), de STEVENSON (101), de BERGGARD (102) leur ont permis de démontrer la présence

dans les urines et les sérums normaux de composants semblables aux protéines de Bence-Jones. EDELMAN et GALLY ont prouvé que ce comportement étrange de thermosolubilité était commun aux chaînes légères libres myélomateuses ou non et aux protéines de Bence-Jones.

Quoiqu'il en soit, nous accorderons une grande importance à la détection d'une protéinurie de Bence-Jones thermosoluble. En effet, selon SNAPPER et ORES (103), une protéinurie de Bence-Jones thermosoluble est pathognomonique du myélome. PHLIPPEN (104), dans la description de son test, qui est le plus sensible selon MORSTAD (105), estime qu'un test de PHLIPPEN exclut la possibilité d'une mise en évidence d'une protéinurie sélective par électrophorèse. Enfin, LINSTROM et Coll. (106) estiment qu'il faut une excrétion urinaire de 1200 mg par jour de protéine de Bence-Jones pour que le test de Bence-Jones simplifié, décrit par PUTNAM et Coll. (78) soit positif alors que l'excrétion normale de chaînes légères libres est de :

25 mg par jour selon RIGAS et HELLER (107),
6 mg par jour selon WEBB et Coll. (99),
7 mg par jour selon STEVENSON (108).

Même les chiffres de 0 à 253 mg découverts par LINSTROM et Coll. (106) chez 12 malades ayant une protéinurie d'origine non myélomateuse ne permet pas de positiver un test de Bence-Jones, ce qui corrobore l'affirmation de SNAPPER et ORES (103).

Enfin, dans notre caractérisation du myélome à Bence-Jones tous les auteurs s'accordent, nous le verrons, à retrouver un grand nombre de protéinuries thermosolubles.

Nous allons maintenant décrire les deux tests basés sur la thermosolubilité qui semblent les plus valables.

2) Test de Bence-Jones simplifié

Il est décrit par PUTNAM et Coll. (78) en 1959. Toutes les urines sont d'abord purifiées, habituellement par du sulfate d'ammonium à pH 5, elles sont ensuite dialysées et lyophilisées puis stockées au froid. Ensuite, le test proprement dit est ainsi réalisé : on mélange 4 ml d'urines avec 1 ml d'acide acétique bimolaire de pH 4,9. Cela produit donc un pH final de $4,9 \pm 0,1$. L'urine ainsi tamponnée est chauffée 15 minutes à 56° . Tout précipité indique la présence possible d'une protéine de Bence-Jones. Le même tube est chauffé pendant trois minutes à 100° . Pendant l'ébullition, tout éclaircissement est considéré comme une confirmation de la présence de la protéine de Bence-Jones. LINDSTROM et Coll. avec ce test estiment que la limite inférieure de la sensibilité correspond à une concentration de 145 mg par 100 ml.

3) Le test de Phlippen (104)

On mélange 5 ml d'urines avec 1 ml d'acide sulfosalicylique à 20 p.cent dans un tube. La non apparition d'un précipité exclut la présence d'une protéine sélective. Si un précipité est noté, le tube est chauffé avec précaution pendant deux minutes. S'il existe une dissolution complète ou partielle avec un anneau clair bien marqué, une protéine de Bence-Jones ou une albumine est présente. La protéine de Bence-Jones et l'albumine seront différenciées par le test à l'ébullition. On acidifie 5 ml d'urines jusqu'au pH 6 par l'addition de quelques gouttes d'acide acétique mélangées avec un ml de solution saturée de chlorure de sodium. Si le chauffage donne un précipité qui disparaît complètement ou partiellement en arrivant au point d'ébullition, une protéine

de Bence-Jones est présente. S'il n'y a pas de précipité une albumine est présente.

Si le précipité obtenu en ajoutant de l'acide sulfosalicylique est insoluble ou augmente lors du chauffage, il y a les plus grandes chances qu'une protéine ordinaire soit présente, bien que le même comportement puisse se voir avec une protéinurie de Bence-Jones non thermosoluble ou avec une protéinurie mixte. Selon PHLIPPEN, la température de précipitation peut varier entre 42 et 74° ; l'addition de sel rend le test plus rigoureux et une légère acidité est nécessaire pour empêcher la précipitation des urates et des phosphates et il trouve une concordance parfaite entre les résultats de son test et ceux fournis par l'électrophorèse.

b) Méthodes basées sur l'électrophorèse

Selon WUHRMAN et MARKI, un maximum de 25 p. cent des cas de myélome montre la classique thermosolubilité, tandis qu'on en trouve environ 50 p. cent avec l'électrophorèse.

BOFFA et Coll. (5) ne trouvent que 3 tests + dans un groupe de 43 myélomes à Ig G tandis que l'électrophorèse la révèle dans 21 cas, soit pratiquement 50 p. cent.

L'électrophorèse sur papier -

Les protéines de Bence-Jones se comportent très différemment les unes des autres, toutefois la majorité des protéines présentent un faible déplacement.

c) L'électrophorèse au gel d'amidon

Les protéines se caractérisent par un grand polymorphisme. On peut ainsi isoler 4 types principaux d'après leur migration comparée à celle des protéines sériques :

- forme anodique rapide en position post-albumine
- forme anodique lente
- forme anodique intermédiaire
- forme cathodique (la protéine se situant dans la zone de migration cathodique de certaines γ G normales).

Le plus souvent, les protéines de Bence-Jones sont homogènes en gel d'amidon.

d) Méthodes immunologiques

I) L'immunoélectrophorèse par un immun-sérum anti-humain normal signe, dans 50 p.cent des cas selon FAUVERT et Coll. (72), la présence d'une protéine de Bence-Jones sérique.

L'utilisation de sérums spécifiques anti-chaînes légères de type κ ou λ permet à LINDSTROM d'isoler une protéinurie de Bence-Jones dans 27 cas sur 37, soit 73 p.cent des cas. Ce taux doit être considéré comme un maximum vu le grand nombre de maladies de chaînes légères incluses dans la statistique.

2) Test décrit par TAN et EPSTEIN (109)

Ce test permet la détection de la protéine de Bence-Jones qu'elle soit de type κ ou λ malgré la présence d'autres paraprotéines telles qu'on les rencontre dans la plupart des myélomes. Il permet de détecter des quantités aussi minimales que 0,02 mg de protéine de Bence-Jones par ml, lorsqu'il est couplé pour un dosage quantitatif avec la méthode de double diffusion sur plaque d'OUCHTERLONY

- il peut être rendu spécifique d'un type donné de chaînes légères
- enfin, ce test n'a jamais permis de détecter les chaînes légères normalement présentes dans le sérum ou les urines non soumises à la concentration.

La sensibilité extrême de ce test repose sur la découverte que les immunsérums de Lapin anti-chaînes légères absorbés par des Ig G sont devenus apparemment spécifiques des groupements antigéniques centraux des deux types de chaînes légères, alors que les anti-sérums non absorbés n'ont qu'une spécificité relative pour les groupements centraux ou périphériques des chaînes légères et à plus forte raison pour les groupements antigéniques des chaînes légères incluses dans une immunoglobuline entière.

3) Méthodes immunologiques reposant sur des dosages quantitatifs

LINDSTROM et Coll. (106) se sont servis du test de Tan et Epstein rendu spécifique soit des chaînes κ , soit des chaînes λ pour isoler les protéines de Bence-Jones et les doser ensuite par la technique d'LOUDIN. Cette méthode leur permettait de conclure à l'existence d'une protéinurie de Bence-Jones dans deux cas où l'immunoélectrophorèse était négative. Dans ces deux cas, l'excrétion était faible, et comme nous savons qu'il existe une excrétion physiologique de chaînes légères libres, ces auteurs estiment que la mise en évidence d'une population dominante d'un des deux types de chaînes permet d'affirmer la présence d'une protéine de Bence-Jones.

F - ORIGINE DES PROTEINES DE BENGE-JONES

Le problème se posait il y a peu de temps encore de savoir si les protéines de faible poids moléculaire étaient le résultat d'une rupture des gammaglobulines entières ou bien le reflet d'une synthèse.

FRANKLIN (100) et WEBB (99) en injectant des Ig G marquées à l'iode 131 et en étudiant la répartition de la radioactivité, suggèrent que la plupart des microglobulines pouvaient être attribuées à la rupture des gammaglobulines.

STEVENSON en 1962 aboutit à des conclusions diamétralement opposées. Ces résultats contradictoires incitent GORDON, EISEN et VAUGHAN (110) à reprendre le problème. Ils administrent à des malades un acide L aminé marqué au C14 : la L Leucine et suivent son incorporation dans les gammaglobulines sériques. La mise en évidence dans les urines d'une radioactivité révélée presque exclusivement sur les chaînes légères leur permet de conclure que les chaînes légères, au moins de façon prédominante, sont dues à un phénomène d'anabolisme. En effet, cette radioactivité correspond bien à celle à laquelle on doit s'attendre si on suppose que les chaînes légères nouvellement synthétisées entrent dans un pool relativement petit par rapport à celui des gammaglobulines et que les chaînes légères non encore incorporées passent directement dans les urines.

VAUGHAN, JACOB et GRAY (111) apportent une confirmation : en étudiant l'excrétion urinaire de sujets agammaglobulinémiques, ils trouvent que l'excrétion des fragments Fc était absente tandis que l'excrétion des chaînes légères ne représentait que 1 p.cent du chiffre normal. Le traitement par les gammaglobulines portait l'excrétion des fragments Fc pratiquement à un taux normal, tandis que celui des chaînes libres n'était que modérément affecté.

Enfin, des travaux récents de BERNIER et CEBRA en 1964 (112) et 1965 (113) d'une part,

EDELMAN et GALLY (114) basés sur des méthodes d'immunofluorescence leur ont permis d'étudier les sites de synthèses des immunoglobulines et leur répartition. Ils ont pu aussi démontrer en utilisant des anticorps fluorescents spécifiques des polypeptiques γ , α , κ et λ que les chaînes lourdes et légères sont fabriquées à des endroits différents dans la même cellule, qu'une même cellule ne contient qu'un seul type de chaîne lourde, enfin, que la fréquence des chaînes légères κ et λ correspond à celle qui est retrouvée dans les immunoglobulines sériques.

G - DESTINÉE DE LA PROTÉINE DE BENGE-JONES

Il y a dix ans encore, on estimait que les protéinuries de Bence-Jones correspondaient à une filtration passive à travers des glomérules rénaux lésés. En effet, les travaux assez anciens de TAYLOR et Coll. (115) de BAYLISS et Coll. (116) avaient montré que la protéine de Bence-Jones administrée à des animaux était rapidement excrétée dans les urines. PUTNAM et HARDY (117) ainsi que OSSERMAN et Coll. (118) aboutissaient aux mêmes conclusions en étudiant l'incorporation des acides aminés dans les protéines normales et myélomateuses. On a commencé à soupçonner que les protéines de Bence-Jones du moins une partie, pouvaient être catabolisées lorsque MEYER et PUTNAM (119) ont remarqué que seulement 50 p.cent des protéines de Bence-Jones marquées au Cl^{14} injectées à des Lapins étaient récupérées dans les urines. Les 50 p.cent qui n'avaient pas été excrétées devaient donc avoir été métabolisées. Une autre expérience pratiquée par ces auteurs sur un myélomateux à qui on réinjectait sa propre protéine de Bence-Jones marquée au Cl^{14} les incite à croire à l'existence du rôle des lésions rénales. Leurs conclusions

rejoignaient celles de PERKINS, DOHERTY et TOWBY (120) et celles de HUMPHREY et FAHEY (121). En 1964, SALOMON, WALDMANN, FAHEY et Mc FARLANE (122) s'attachent à démontrer que le catabolisme est lié à l'état rénal.

Ces auteurs pouvaient aussi prouver que le taux de catabolisme allait de 10 à 41 p.cent du ppol entier vasculaire par heure chez les myélomateux avec des fonctions rénales normales, tandis que chez les malades ayant une urée sanguine supérieure à 0,30 g par litre, le catabolisme n'était que de 1 à 3,9 p.cent. Il leur paraissait évident que les reins jouaient un rôle important dans le catabolisme des microglobulines. Ils pouvaient donc affirmer :

- qu'une diminution du métabolisme lié à des lésions rénales favorise l'excrétion des protéines de Bence-Jones, facilitant donc leur mise en évidence.

- que la protéinurie de Bence-Jones ne représente qu'une partie des protéines de Bence-Jones synthétisées dans l'organisme. Une relation entre les deux chiffres n'était pas établie mais ils signalaient qu'une protéinurie sélective de 13 grammes par jour correspondait à une protéinémie de 0,3 g pour 100 ml.

- que les lésions rénales, favorisant l'excrétion urinaire, favorisent aussi la survie de la protéine de Bence-Jones sérique mais ils ne pouvaient préciser de relation entre le degré d'insuffisance rénale et le taux de la protéinémie. Signalons au passage qu'un chiffre aussi bas que 0,30 g d'urée suffit, selon eux, à perturber le catabolisme rénal.

Ils pouvaient enfin conclure en énonçant que la découverte d'une protéine de Bence-Jones est liée à l'interaction de trois facteurs : le catabolisme rénal, l'excrétion urinaire et le taux de synthèse des protéines de Bence-Jones.

SPIEGELBERG et WEIGLE (30), en 1965, étudiant le catabolisme des chaînes lourdes et légères marquées à l'iode radioactif chez des Lapins, confirmaient leurs propres travaux (29) et ceux de FAHEY et ROBINSON (31) en démontrant :

- que les fragments Fc sont responsables du maintien dans la circulation des immunoglobulines,
- mais surtout, que 96 à 99 p.cent des deux types de protéines de Bence-Jones sont retirées de la circulation dans les 24 heures qui suivent l'injection et que seulement 5 p.cent de la radioactivité retrouvée dans les urines est liée à des protéines de Bence-Jones, les 95 p.cent restants étant liées à des iodides témoins du métabolisme rénal.

H - ROLE DU REIN DANS LE METABOLISME

Cependant, il restait à démontrer que le rein était bien l'organe impliqué dans le catabolisme spécifique des protéines de Bence-Jones. C'est le grand mérite de WOCHNER, SROBER et WALDMANN (123) en 1967 de prouver :

- que le tissu rénal joue un rôle essentiel en étudiant le métabolisme de la protéine de Bence-Jones chez des Souris à qui on avait enlevé soit les reins, soit les uretères ;
- que les reins exercent ce catabolisme spécifiquement à l'encontre des chaînes légères, à l'exclusion de toute autre immunoglobuline ou fragment d'immunoglobuline,

- enfin, qu'au moins 75 p.cent des protéines de Bence-Jones sont catabolisées.

Ils confirmaient par ailleurs qu'un état d'urémie avancé, provoqué par la suppression des reins chez les Souris, nuisait considérablement au métabolisme rénal.

I - MECANISME DU METABOLISME RENAL

Le rôle du tissu rénal étant démontré, il reste à étudier le mécanisme qui régit ce catabolisme.

Les travaux de HARRISSON et Coll. (124) montrent que des protéines de taille semblable aux protéines de Bence-Jones sont facilement filtrées par les glomérules et qu'une partie au moins est réabsorbée par les tubules rénaux. Dans cet ordre d'idées, ENGLE et WALLIS (125), COSTANZA et SMOLLER (126) avaient auparavant rapporté des cas de myélomateux ayant développé des syndromes de Fanconi, et les études au microscope électronique faites par MAUNSBACH (127) avaient révélé des inclusions reliées aux albumines dans les cellules tubulaires proximales.

Par contre, il est prouvé que la ligature des uretères stoppe brutalement la filtration glomérulaire et pourtant les travaux de WOCHNER et Coll. montraient que les Souris ayant des uretères ligaturés catabolisaient le même taux de protéines de Bence-Jones que les Souris non opérées.

Doit-on en déduire, comme SHUSTER et Coll. (128), que les protéines de Bence-Jones sont sécrétées par les tubules plutôt que filtrées par les glomérules. Cependant, on doit tenir compte des travaux de PITTS (129) qui a sou-

ligné qu'il subsistait une certaine filtration après ligature bilatérale des uretères. Bien que la question de savoir si les protéines de Bence-Jones mises en évidence dans la lumière du tubule rénal correspondent à un phénomène d'entrée ou de sortie, reste sans réponse, il n'en demeure pas moins incontestable que les cellules tubulaires constituent le site du catabolisme des protéines de Bence-Jones. MORRIS et FUDENBERG (130) en apportaient récemment une confirmation indirecte en soulignant le taux élevé d'acidose rénale tubulaire dans un groupe important de malades présentant des hyperglobulinémies d'étiologie diverse.

Ce dernier travail va dans le sens de l'opinion émise par SERRE et JAFFIOL (131) qui, citant les travaux de RUNDLES et Coll. (132), ceux de SOULIER (133), croyaient au rôle essentiel de la protéine de Bence-Jones dans l'induction des lésions rénales.

Le rein constitue donc un site spécifique du catabolisme des protéines de Bence-Jones mais, en retour, il peut être spécifiquement lésé par ces mêmes protéines.

La protéinurie de Bence-Jones, en conclusion, loin de correspondre à une filtration accélérée des protéines à travers les glomérules, est due soit à

- une baisse du catabolisme rénal lié à des lésions rénales, soit à
- une saturation du pouvoir cataboliseur des cellules tubulaires rénales, par la synthèse excessive de chaînes légères, facteurs qui d'ailleurs peuvent s'additionner.

J - APPLICATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Nous voudrions, à la lumière des progrès dans

la détection de la protéine de Bence-Jones et de la démonstration du rôle du rein dans le catabolisme des protéines, reprendre les travaux de SERRE et JAFFIOL qui avaient classé les myélomes en quatre groupes d'après la présence ou non d'anomalies sanguines et urinaires, détectées par l'électrophorèse essentiellement, soit :

	Para-protéïnémie	Protéïnurie de B.J.
Ier groupe	+	+
IIe groupe	+	-
IIIe groupe	-	+
IVe groupe	-	-

Cette classification avait l'immense avantage de tenir compte de toutes les possibilités que pouvaient comporter les données de l'électrophorèse dans le myélome,

- d'isoler un IIIe groupe qui, nous le verrons, doit être assimilé à celui des myélomes à Bence-Jones pure

- d'avoir attiré l'attention sur un IVe groupe qui ne comportait que quelques cas et qui a suscité les thèses de DUBOIS (134) et de HEITZ (135). DUBOIS, en particulier, a été conduit à approfondir les raisons physio-pathologiques qui pouvaient expliquer un tableau aussi particulier de myélome.

- Le premier groupe caractérisé par une para-protéine sérique et une protéine de Bence-Jones représente 50 p.cent des cas. Le seul problème à discuter est celui de la présence de deux populations différentes de paraprotéines. DUBOIS, dans sa thèse, l'expliquait en se basant sur les travaux d'OLHAGEN et Coll. par

l'existence de cellules immatures produisant des microglobulines et de cellules matures produisant les paraprotéines entières.

- Le deuxième groupe représenté par des myélomes, caractérisé par la présence d'une paraprotéine sans protéine de Bence-Jones se justifie plus que jamais ; nous avons vu qu'avec les tests les plus sensibles dans une statistique de LINDSTROM (106) comportant pourtant une proportion inhabituelle de maladie des chaînes légères, on ne met en évidence la protéinurie de Bence-Jones que dans 78 p.cent des cas.

- Le troisième groupe, caractérisé par une protéinurie de Bence-Jones sans paraprotéinémie mise en évidence par les techniques de l'époque semble devoir être assimilé aux myélomes à Bence-Jones pure, la caractérisation de celui-ci nous permettra de le confirmer. Par contre, l'hypothèse invoquée selon laquelle il y aurait une véritable fuite des paraprotéines à travers les glomérules lésés doit être révisée puisque nous avons souligné que c'est une baisse du catabolisme due à une lésion tubulaire qui favorise à la fois la protéinurie et la protéinémie de Bence-Jones.

- Le quatrième groupe sans paraprotéinémie ni protéinurie de Bence-Jones s'expliquait fort logiquement d'après les données de l'époque DUBOIS par l'existence de "plasmocytes non sécrétants". DUBOIS reprenant cette hypothèse à un compte, conscient du paradoxe que représente un myélome sans paraprotéine, était contraint d'avancer l'explication peu probable selon laquelle la symptomatologie de ces myélomes n'apparaîtrait qu'au stade non sécrétant de la maladie.

Il faut plutôt supposer qu'il s'agissait soit de myélome avec protéine de Bence-Jones présente à un taux si bas qu'elle ne pouvait induire de lésions tubulaires et qui était donc immédiatement catabolisée par le rein ou bien de myélomes classiques avec faible production de paraprotéine qui ne pouvait être mise en évidence par l'électrophorèse, c'était le cas d'un des myélomes sélectionnés par WILLIAMS R.C. Jr.

En conclusion, l'isolement de ce quatrième groupe ne se justifie plus du fait du développement des techniques modernes de détection des paraprotéines myélomateuses.

CHAPITRE IV

--

LES CARACTERISTIQUES DU MYELOME A BENICE-JONES PURE

--

A - CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES

a) Généralités

WILLIAMS R.C. Jr et Coll. (1) en 1966 reprenant les observations de 110 myélomateux, ont la surprise de noter que 21 p.cent de ces malades possédaient une électrophorèse normale accompagnée d'une hypo γ G globulinémie inférieure à 7 g par litre. Des études plus détaillées pratiquées chez 10 malades dont ils possédaient à la fois des échantillons urinaires et sériques leur permettaient de détecter la présence en quantité importante de protéinurie de Bence-Jones et d'une protéinémie de Bence-Jones élevée entre 0,4 g et 2,3 g par litre dans les sérums de huit de ces malades, le neuvième n'ayant pas de protéinémie de Bence-Jones ; le dernier avait une protéinémie de Bence-Jones importante associée à une paraprotéinémie de type Ig A.

Nous allons maintenant essayer de discuter la valeur que l'on peut attacher à une électrophorèse normale et à une hypogammaglobulinémie comme critère du syndrome biologique du myélome avec protéine de Bence-Jones pure.

b) L'électrophorèse normale

Tous les myélomes à électrophorèse normale ne peuvent être considérés comme synonymes de myélome avec protéine de Bence-Jones puisque l'un des myélomes notés par WILLIAMS R.C. Jr et Coll. (1) présentait une paraprotéine Ig A associée à des taux élevés de chaînes légères.

SALOMON et FAHEY qui, les premiers, en 1964 s'étaient attachés à étudier les caractéristiques biologiques et cliniques des myélomes présentant des quantités détectables de protéine de Bence-Jones sérique, en trouvèrent dix dont un seul s'accompagnait d'une immunoglobuline myélomateuse. Par contre, et cette remarque nous servira pour situer l'importance statistique du myélome à protéine de Bence-Jones, tous les cas isolés par SALOMON et FAHEY (69) avaient des taux de protéine de Bence-Jones sérique particulièrement élevés, supérieurs à 3 g par litre, jusqu'à 18 g par litre, susceptibles d'être détectés par l'électrophorèse ; effectivement, cinq échantillons de sang présentaient un pic à l'électrophorèse tandis que les cinq autres ne présentaient qu'une ascension des protéines en position α , β ou γ .

Par contre aucune des protéinémies des myélomes de Williams R.C. ne dépassait 2,3 g par litre.

On doit donc s'attendre à ne trouver aucune anomalie à l'électrophorèse dans la majorité des myélomes à Bence-Jones pure et une électrophorèse normale dans un tableau clinique de myélome doit faire envisager la possibilité presque constante d'un myélome à Bence-Jones pure.

c) L'hypogammaglobulinémie

L'étude des gammaglobulines normales dans le myélome a suscité l'intérêt des chercheurs depuis longtemps.

JANSSEN et GORNSEN (136) en 1951 trouvaient les gammaglobulines normales fréquemment abaissées. PAGET (92) les signalait subnormales, les travaux de CREYSSEL, CHARVILLAT et Coll. (137), ceux de WUHRMAN et WUNDERLY (138) allaient dans ce sens, en particulier CREYSSEL et Coll. (137) trouvaient les gammaglobulines inférieures à 8,90 g dans les cas où par l'électrophorèse la position de la protéine myélomateuse le permet, c'est-à-dire les β myélomes. FINE (68), par électrophorèse sur amidon, considérait que 80 p.cent des myélomes présentaient une hypogammaglobulinémie.

Par des méthodes immunologiques, BERNARD et SELIGMAN (139), KORNAN et Coll. (140), EASTHAM et YFOMAN (141) les trouvaient constamment abaissées. MAC KELVEY et FAHEY (142) montraient par des méthodes de double diffusion sur plaque que l'hypogammaglobulinémie était le reflet de quantités diminuées de chacune des classes d'immunoglobulines. Enfin, récemment CAGGIANO, CUTTNER et SALOMON (143) pensaient que la baisse du taux de chaque immunoglobuline était variable selon les cas: certains malades ayant un taux extrêmement bas d'une des classes tandis que les autres pouvaient n'être que légèrement abaissées, en particulier les Ig M n'étaient diminuées que dans la moitié des cas.

L'hypogammaglobulinémie dans le myélome est donc une notion classique mais d'un intérêt diagnostique relatif dans le myélome.

Par contre, FINE et Coll. (74) déjà en 1959, lui attachaient une grande importance dans les myélomes sans anomalie sérique à l'électrophorèse, tandis que CAGGIANO et Coll. (143) insistaient sur les taux particulièrement bas dans les myélomes à Bence-Jones.

SALOMON et FAHEY (69), WILLIAMS et Coll. (1) dans leurs études spécifiques sur le myélome à Bence-Jones les trouvent constamment abaissées, WILLIAMS R.C. Jr se préoccupant surtout des Ig G, les trouvaient toutes inférieures à 7 g par litre. Pour SELIGMAN, une disparition des Ig G et des Ig A est évocatrice du myélome.

d) Mise en évidence de la protéine de Bence-Jones

Les cellules myélomateuses dans le myélome à Bence-Jones ne sécrétant que des chaînes légères, nous devons nous attendre à noter la présence de quantités importantes de chaînes légères dans le sérum et les urines, favorisée en outre par une baisse du catabolisme assuré par le rein, nous l'avons vu.

De plus, une électrophorèse normale avec hypogammaglobulinémie doit s'accompagner d'un taux de protides sanguins normal ou abaissé ; effectivement, FAUVERT et Coll. (72) notaient que leurs myélomes avec électrophorèse normale étaient tous dans la tranche des protides totaux inférieurs à 80 g par litre. CARNOT et Coll. (144) écrivaient en 1937 que l'hyperprotidémie n'était pas constante dans le myélome. POLONOVSKI et DELBARRE notaient qu'il y avait un balancement entre l'hypergammaglobulinémie et l'élimination urinaire des protéines. REINER et STERN (145) assuraient qu'il existait une corrélation inverse entre les deux formes d'anomalies sanguines et urinaires.

1) La protéinémie dans le myélome à Bence-Jones

Sur les dix cas étudiés par WILLIAMS R.C. Jr et Coll. (1), neuf présentaient des quantités élevées de protéines de Bence-Jones sériques entre 0,4 g et 2,3 g par litre, tandis que sur 54 myélomes à Ig G ou Ig A, six seulement présentaient des concentrations supérieures à 0,3 g par litre.

Dans les autres statistiques, l'évaluation et la détection des protéines de Bence-Jones sériques présentent des variations.

FINE (68), dans une statistique récente, bien qu'attribuant au myélome avec protéine de Bence-Jones 10 p.cent de ses cas, ne retrouvait une protéinémie de Bence-Jones que dans six cas sur 18 étudiés en détail.

CARBONE et Coll., sur 104 cas (146), ne mettaient en évidence les protéines de Bence-Jones sériques que dans 9 p.cent des cas, 13 p.cent n'ayant pas de chaînes légères selon ces auteurs dans le sérum.

Il semble que ces différences peuvent être attribuées au fait que WILLIAMS R.C. Jr. et Coll. utilisaient systématiquement le test de Tan et Epstein.

2) Protéinurie de Bence-Jones

Sur ce plan, les différences par contre sont incontestables entre les myélomes à Bence-Jones et les autres.

LINDSTROM, WILLIAMS R.C. Jr et coll. (106), sur douze malades des chaînes légères, pouvaient noter neuf tests de thermosolubilité positifs, tandis que dans les 12 cas, l'électrophorèse sur papier affirmait la présence de protéinurie

sélective. Par contre, ces mêmes auteurs, sur 25 myélomes classiques, ne trouvaient que 4 tests de Bence-Jones positifs, deux protéinuries étant prouvées en plus par l'électrophorèse.

Tous les myélomes notés par SALOMON et FAHEY (69) présentaient des protéinuries supérieures à 4 g par litre, enfin, CAGGIANO et Coll. écrivaient que les plus grandes quantités de protéines de Bence-Jones se voyaient chez les malades qui n'avaient pas de protéine sérique détectable.

Il semble donc que les myélomes à Bence-Jones présentent, dans la majorité des cas, des taux plus importants de protéinurie de Bence-Jones que ceux qui sont vus habituellement dans le myélome classique et nous ne pouvons que souligner dès maintenant l'intérêt diagnostique essentiel de la protéine de Bence-Jones urinaire.

B - CARACTERISTIQUES CLINIQUES

SALOMON et FAHEY (69) ne notaient aucune différence entre les myélomes classiques et les myélomes avec protéine de Bence-Jones; sinon un degré d'insuffisance rénale particulièrement accentué chez les seconds. BERROD et Coll. (147) apportaient les mêmes conclusions; en particulier, la durée de survie du myélomateux avec protéine de Bence-Jones était la même que celle notée par OSGOOD (148) pour les myélomes en général. CARBONE et Coll. (146) pensaient que la réponse thérapeutique était indépendante du type de la paraprotéine.

Par contre, WILLIAMS R.C. ne trouvait pas de différence du point de vue lésions rénales entre les myélomes avec protéines de Bence-Jones et

les autres : 75 p.cent et 70 p.cent respectivement ; ils reconnaissaient toutefois qu'il y avait une diminution du taux des chaînes légères parallèle à l'amélioration des fonctions rénales.

Enfin, récemment, CARBONE et Coll. trouvent de telles différences - 78 p.cent pour les myélomes à Bence-Jones, 24 p.cent pour les myélomes classiques - qu'il nous semble que les taux élevés de lésions rénales constituent une caractéristique significative du myélome avec protéine de Bence-Jones. Ces mêmes auteurs indiquaient même que l'on trouvait plus de lésions rénales dans les myélomes de type λ : 39 p.cent que dans les myélomes de type κ : 18 p.cent.

Cette dernière statistique confirme les théories déjà anciennes de SOULIER (133), RUNDLES et Coll. (132) qui voyaient dans la protéine de Bence-Jones un facteur inducteur de lésions rénales.

Une observation très récente de MACKENSIE, WUEPPER et FUDENBERG (149) en fournit une démonstration éclatante. En effet, ces auteurs rapportent le cas d'une malade chez laquelle une faillite rénale ayant entraîné la mort s'est installée si vite que les autres stigmates de la maladie n'ont pas pu se développer, le diagnostic étant fait uniquement par les méthodes immunologiques. Cette observation a un intérêt supplémentaire car elle incite les auteurs à discuter la notion généralement admise selon laquelle une insuffisance rénale sévère est provoquée par des dépôts de protéine de Bence-Jones dans la lumière des tubules rénaux, or les techniques d'immunofluorescence mettaient en évidence la présence de protéine de Bence-Jones près de la membrane basale, mais non dans

la lumière des tubules. Faut-il en déduire que la protéine de Bence-Jones n'intervient que pour léser les cellules tubulaires ou bien était-elle présente sous une forme tellement altérée qu'elle ne possédait plus de groupement antigénique.

C - L'AMYLOIDOSE DANS LE MYELOME A BENCE-JONES PURE

Nous avons déjà évoqué cette association Amyloïdose primitive - Myélome. Il nous paraît significatif que, sur les 21 cas d'association relevés par OSSERMAN et TAKATSUKI (21), 13 étaient des myélomes avec protéine de Bence-Jones pure, six étaient des myélomes avec protéine de Bence-Jones associée.

Doit-on voir là une affinité particulière de la protéine de Bence-Jones pour certains constituants tissulaires ?

Par contre, SELIGMAN (61), nous l'avons vu, suggérerait qu'un même désordre pouvait engendrer tantôt un myélome, tantôt une amyloïdose, tantôt les deux à la fois, désordre qui serait plutôt d'origine plasmocytaire selon DEBRAY J. (60). Peut-on aller jusqu'à attribuer la paternité de ce désordre à celui qui est responsable de la production de la protéine de Bence-Jones.

D - SITUATION DU MYELOME A BENCE-JONES

Nous pouvons, au terme de cette étude clinique et biologique, essayer d'apprécier la place qu'il faut donner au myélome à Bence-Jones dans le cadre des myélomes.

- à l'électrophorèse

sans anomalie protéique,

REINER et STERN en isolait 22 %

CREYSEL et Coll. 14 %

FAUVERT et Coll. 10 %

en utilisant des techniques plus modernes,

OSSERMAN et TAKAHISUKI 22 %

SALOMON et FAHEY 7 %

mais nous avons souligné que ceux-ci n'avaient sélectionné que des myélomes ayant des quantités de protéine de Bence-Jones supérieures à 3 g par litre,

FINE J.M. 10 %

CARBONE et Coll. 22 %

De cette énumération, le chiffre de 21 p.cent trouvé par WILLIAMS R.C. ne semble pas excessif, surtout si l'on insiste sur le fait que des chiffres particulièrement élevés de protéine de Bence-Jones pouvant être décelés par l'électrophorèse, ont probablement été écartés de leur statistique si l'on se base sur les critères qu'ils se sont fixés pour isoler leur concept "maladie des chaînes légères".

E - EN RESUME, NOUS POUVONS DONC AVANCER :

Les myélomes à Bence-Jones pure représentent environ 21 p.cent des myélomes.

Sur le plan clinique, il n'y a pas de différence sensible sinon une accentuation des lésions rénales, si bien que l'on peut être amené à voir ces malades pour bilan étiologique d'une protéinurie importante selon GUENEL et Coll. (150).

L'amyloïdose semble être une association relativement fréquente.

Sur le plan biologique, ce sont très souvent des myélomes qui se présentent sans hyperprotidémie ni paraprotéinémie détectable par les examens de routine. L'hypogammaglobulinémie isolée et fréquemment très accentuée devient particulièrement suggestive.

Les taux relativement élevés de chaînes légères d'un seul type sont plus ou moins facilement mis en évidence.

Enfin, il convient d'accorder un intérêt diagnostique majeur à la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones, recherche en général facile étant donné l'excrétion considérable de protéines de Bence-Jones.

Enfin, l'observation que nous allons rapporter pour illustrer le myélome à Bence-Jones nous permettra de souligner qu'il est fréquent de trouver des vitesses de sédimentation normales.

Toutes ces particularités nous semblent légitimer l'autonomie que nous accordons au myélome à Bence-Jones, ne serait-ce que par les considérations physio-pathologiques qu'il soulève. En effet, nous sommes en présence de cellules ne fabriquant que des protéines de Bence-Jones qui, en aucune manière selon CREYSSSEL (151), ne peuvent être considérées comme des précurseurs des paraprotéines entières. Et pourtant, cette sécrétion exclusive des chaînes légères induit un tableau clinique superposable à celui du myélome classique, ce qui n'est pas le cas de la maladie des chaînes lourdes.

CHAPITRE V

-:-

OBSERVATION PERSONNELLE

-:-

Madame LA ... Madeleine - 60 ans - était admise dans le Service à l'Hôpital Saint-Joseph le 14 juin 1965 pour bilan étiologique.

a - d'une anémie objectivée par une N.F.S. du 3 juin donnant :

G.R. : 2 860 000

G.B. : 9 700 avec

Polynucléaires neutrophiles	56 %
-----------------------------	------

éosinophiles	1 %
--------------	-----

Lymphocytes	35 %
-------------	------

Monocytes	8 %
-----------	-----

b - d'un gros foie.

ANTECEDENTS -

La malade se plaignait depuis un an d'une baisse de l'état général. Cependant, le 15 mai elle avait pu entreprendre seule au volant de sa voiture le trajet Cannes-Paris. Depuis son arrivée à Paris, elle souffrait de nausées, vomissements avec perte de poids d'environ 4 kg.

EXAMEN D'ENTREE -

On pouvait noter un fébricule à 37°4, une pâleur qui s'accroissait rapidement, un purpura au niveau des faces internes des cuisses et la pré-

sence d'une tâche grisâtre au niveau de la cornée de l'oeil droit.

Le foie se révélait ferme, lisse, débordant d'un travers de main le gril costal, légèrement douloureux.

BILAN BIOLOGIQUE D'ENTREE -

Il faisait ressortir :

- G.R. : 2 760 000

G.B. : 11 900 avec

Polynucléaires neutrophiles 62 %

éosinophiles 1 %

basophiles 1 %

Lymphocytes 35 %

Monocytes 1 %

et un plasmocyte pour 100 G.B.

- urée sanguine à 0,25 g

protéinurie importante (BIURET) à 27 g/litre

avec test de Bence-Jones négatif

présence de nombreux protéus dans les urines.

- Electrophorèse sanguine :

Protides totaux 61 g/litre

Albumine 42 g

α 1 globuline 1,80 g

α 2 5,50 g

β 5,50 g

γ 10 g

V.S. : 2 - 4 vérifiée à 37°

- Bilan hépatique était normal à part un cholestérol total abaissé à 1,20 g et un cholestérol estérifié à 0,60 g.

- Une réaction de Kastle-Meyer positive dans les selles

- Absence d'agglutinines irrégulières

- Ponction sternale avec plasmocytes à 6 p.cent.

BILAN RADIOLOGIQUE -

Les radiographies du crâne montraient une dissémination lacunaire de taille inégale dans la totalité de la voûte crânienne et dans la mâchoire inférieure.

Celles du thorax révélèrent des micro-géodes diffuses plus ou moins confluentes, notamment sur les clavicules et les omoplates.

Celles du bassin et du rachis lombo-sacré : une ostéoporose diffuse.

Nous nous trouvions donc au départ devant un tableau clinique complexe :

- un gros foie
- une tache suspecte au niveau de l'oeil
- une anémie avec présence de sang dans les selles et absence d'auto-anticorps
- une protéinurie importante
- des lacunes osseuses évoquant une néoplasie généralisée plutôt qu'un myélome multiple étant donné l'électrophorèse normale à part l'hypogammaglobulinémie, une V.S. normale et une ponction sternale ne donnant pas de résultats significatifs.

EVOLUTION -

L'anémie se réparait avec quelques transfusions ; une N.F.S. pratiquée le 28 juin montrait des G.R. à 4 350 000.

Par ailleurs, les ophtalmologues nous rassuraient sur le caractère bénin du naevus au niveau de l'oeil confirmé par l'absence de mélanine dans les urines.

Il semblait donc légitime de s'orienter vers

des explorations poussées du foie et du tractus gastro-intestinal. Cependant, une nouvelle électrophorèse sanguine et cette fois-ci urinaire était demandée le 26 juin. Ces examens allaient nous apporter des éléments précieux d'orientation. En effet, l'électrophorèse sanguine donnait :

- des protides totaux toujours abaissés à 56 g/litre avec :

Albumine	:	31,4 g	
α 1 globuline	:	3,4	
α 2	:	9,50	plutôt augmentées
β	:	6,20	
γ	:	5,60	Fig.1.

et surtout l'électrophorèse urinaire :

un pic en position γ	s'élevant à	8,70 g
Fig.2	α 1	0,44 g
	α 2	0,33 g
	β	0,22 g
	Albumine	1,32 g

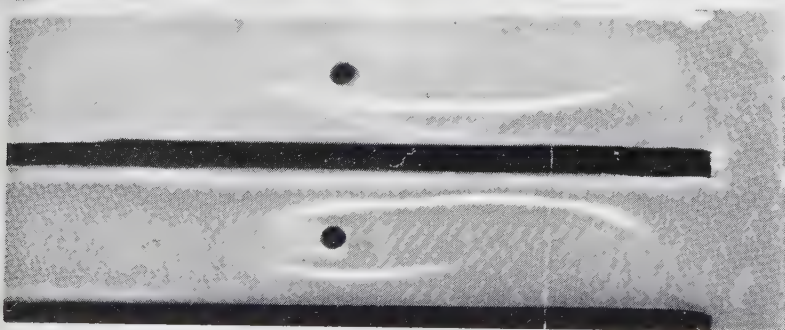
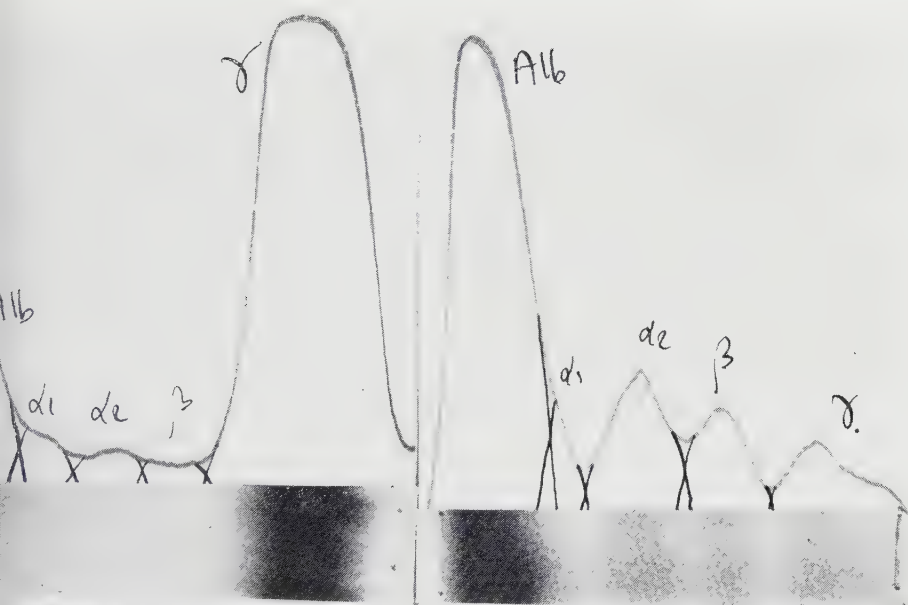
Cette protéinurie sélective nous incitait à demander une immuno-électrophorèse sanguine. Celle-ci pratiquée par le Docteur BURTIN en utilisant :

- un immunsérum de Cheval anti-sérum humain total
- un immunsérum de Lapin anti Ig G
anti Ig A

révélaient : (Fig.3)

- une diminution nette des gammaglobulines
 - la présence d'une ligne supplémentaire traduisant la présence d'une gammaglobuline normale,
 - une diminution nette des Ig A
- avec, comme conclusion :

Myélome certain avec image évoquant la présence d'une protéine de Bence-Jones dans le sérum.



622

NHS

L'examen immunophorétique des urines ne pouvait être pratiqué du fait du décès brutal de la malade survenu le 7 juillet dû probablement à un état septicémique évoqué en particulier par une ultime N.F.S. qui montrait :

G.R. 3 900 000

G.B. 54 000 avec Polynucléaires neutrophiles 95 %
Lymphocytes 5 %

Une ponction-biopsie du foie faite post-mortem révélait une stéatose massive avec quelques rares hépatocytes normaux sans image de prolifération tumorale.

Le Professeur MIGNOT concluait à l'aspect myélomateux histologique d'un fragment de voûte crânienne.

Enfin, le Docteur BURTIN consulté ultérieurement confirmait formellement le diagnostic de myélome avec protéine de Bence-Jones, du fait d'une électrophorèse normale qui éliminait la présence d'une paraprotéine rare type Ig D ou Ig E.

Cette observation d'un myélome dont le diagnostic s'est heurté à une difficulté supplémentaire due à la présence d'un gros foie, et qui n'a pu être exploré complètement vue l'évolution rapide, souligne par contre les particularités, surtout biologiques, de ce type de myélome et les problèmes diagnostiques qu'il soulève. En effet, nous nous trouvons devant :

- une absence de paraprotéinémie objectivée par les examens de routine avec, au contraire, une hypoprotidémie et une électrophorèse normale, à part l'hypogammaglobulinémie isolée dont l'importance mérite d'être soulignée.

- une protéinurie massive avec un test de Bence-Jones négatif qui peut s'expliquer par la présence d'une protéinurie mixte, mais dont l'analyse électrophorétique qui doit être entreprise systématiquement surtout dans ce type de myélome, allait se révéler un précieux élément d'orientation.

- une vitesse de sédimentation normale, franchement inhabituelle dans le myélome mais que l'on risque de rencontrer dans les myélomes à électrophorèse normale comme le soulignait HEITZ (135) dans sa thèse.

En conclusion,

- La protéine de Bence-Jones sérique étant présente à un taux trop faible pour créer un pic à l'électrophorèse, ce qui est fréquent dans ce genre de myélome,

- La ponction sternale ne fournissant pas de résultats probants,

l'apport de l'immuno-électrophorèse allait se révéler comme c'est la règle dans le myélome avec protéine de Bence-Jones, un élément décisif pour poser le diagnostic qui ne pouvait en effet qu'être évoqué, étant donné le syndrome biologique atypique sur l'existence

- d'une protéinurie sélective,

- d'une hypogammaglobulinémie nette

- d'un aspect radiologique et clinique semblable à celui du myélome classique.

CHAPITRE VI

-:-

CONSIDERATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

-:-

Au cours de notre étude de la protéine de Bence-Jones, nous avons pu dégager les points suivants :

- La protéine de Bence-Jones correspond à un phénomène d'anabolisme
- elle est soumise à un catabolisme spécifique assuré par le rein et plus particulièrement par les tubules rénaux
- sa présence dans les urines est due essentiellement à une faillite ou à une saturation du rôle catabolisant du tubule et non pas à une excrétion passive à travers le glomérule plus ou moins lésé.

Il est donc logique d'estimer comme CREYSSSEL (151) que la protéine de Bence-Jones ne constitue en aucune manière un précurseur ou un produit de dégradation de la paraprotéine entière.

Cette remarque justifie à elle seule l'isolement du myélome avec protéine de Bence-Jones par rapport au myélome classique. L'hypothèse la plus légitime que l'on puisse avancer pour tenter d'expliquer la présence exclusive de chaînes légères libres à la fois dans le sérum et les urines, en tant que paraprotéines, semble être celle de la sidération plus ou moins

totale du clone responsable des chaînes lourdes.

A l'appui de cette thèse, citons les travaux de BERNIER et CEBRA (113) qui montrent que les chaînes légères et les chaînes lourdes sont synthétisées d'une manière indépendante et qu'une même cellule ne produit qu'un seul type de chaînes légères et de chaînes lourdes, ce qui rejoint la conception de BURNET (52) selon lequel il existe dans l'organisme de très nombreux clones capables de produire un modèle strictement défini de gammaglobulines, et dont WALDENSTROM s'est inspiré dans sa théorie monoclonale pour expliquer l'existence d'une population homogène de protéines dans le myélome. On pourrait ainsi retrouver toutes les possibilités rencontrées dans le myélome et classer les cellules anormales, ainsi que l'avaient suggéré OSSERMAN et TAKATSUKI (21) en cellules pouvant fabriquer :

- uniquement des chaînes légères de type kappa ou lambda, comme c'est le cas dans le myélome avec protéine de Bence-Jones pure
- uniquement des gammaglobulines entières
- des gammaglobulines + excès des chaînes légères, à la suite d'une sidération partielle du clone régissant les chaînes lourdes, ce qui correspond au cas le plus fréquemment rencontré dans le myélome
- enfin, la maladie des chaînes lourdes (2) s'expliquerait, elle, par la sidération totale du clone gouvernant les chaînes légères.

Il n'est pas contestable qu'il est hasardeux d'espérer retrouver un aspect histologique homogène dans le myélome avec protéine de Bence-Jones pure ; en effet, aucune caractéristique de ce type n'est notée ni par SALOMON et FAHEY

(69), ni par WILLIAMS R.C. Jr et Coll. (1), de toutes façons BINET J.L. (152) soulignait récemment qu'il est difficile d'établir une corrélation entre telle ou telle anomalie abondamment décrite dans la littérature et tel ou tel type de désordre pathologique.

Il semble cependant légitime d'avancer une explication hématologique basée sur un type particulier de cellules.

En effet, les travaux d'OLHAGEN et Coll. (153), ceux de BESSIS et SCEBAT (154), ceux de LE-XUAN-CHAT (155) repris par DUBOIS (134) dans sa thèse, concluaient à l'existence de cellules immatures responsables de la présence des micro-globulines.

MATSUOKA, MOORE, YAGI et PRESSMAN (156) isolaient récemment dans un myélome de type Ig G avec protéine de Bence-Jones associée une lignée cellulaire sécrétant uniquement des chaînes légères de type lambda, alors que les travaux de TANIGAKI et Coll. (157), ceux de WAKEFIELD et Coll. (158) leur avaient déjà permis de préciser que certaines cellules ne produisaient pas toujours des quantités égales de chaînes légères et de chaînes lourdes.

WILLIAMS R.C. Jr et Coll. retrouvaient cependant 38 p.cent de cellules immatures dans les échantillons de moelle prélevés chez leurs myélomateux ayant une maladie des chaînes légères.

Enfin, l'Amyloïdose primitive déjà reliée par OSSERMAN et TAKATSUKI à la présence de la protéine de Bence-Jones, semble due au plasmocyte selon DEBRAY J. et, d'une manière plus générale, à des cellules de type immature ainsi que le soulignaient ANDRE R., DUHAMEL, VERGOZ

et ROCHANT (159).

Les cellules immatures semblent donc être le siège de la production de chaînes légères libres et le paradoxe que constitue la présence exclusive de chaînes légères libres associée à un aspect hématologique non homogène peut s'éclairer si l'on suppose que ces cellules immatures sont susceptibles d'inhiber la production de chaînes entières par les cellules plasmocytaires typiques ou du moins d'inhiber le clone régissant les chaînes lourdes dans le myélome avec protéine de Bence-Jones pure.

CONCLUSIONS

-:-

Cette observation, incomplète, surtout sur le plan anatomo-pathologique, illustre cependant les difficultés considérables que risque de soulever l'établissement du diagnostic de myélome avec protéine de Bence-Jones pure. Cette protéine de Bence-Jones dont nous avons souligné l'importance diagnostique majeure, suscite en outre de nombreux pôles d'intérêts.

Doit-on attribuer la similitude de la symptomatologie clinique et radiologique entre le myélome classique et le myélome à protéine de Bence-Jones pure à la présence des chaînes légères à la fois dans la protéine de Bence-Jones et dans les paraprotéines entières ou bien voir là un reflet de l'analogie de structure due à la présence de polypeptides communs, des chaînes légères et des chaînes lourdes, analogie que certains auteurs expliquent par une divergence à partir d'un gène ancestral commun.

Cette dernière remarque légitimerait l'autonomie relative que nous avons accordée au myélome avec protéine de Bence-Jones pure, étant donné que d'un autre côté la protéine de Bence-Jones ne peut en aucune manière, selon CREYSSEL, être considérée comme un précurseur des paraprotéines entières et, a fortiori, comme le produit d'une dégradation des paraprotéines. L'hypothèse de la sidération plus ou

moins totale du clone régissant la synthèse des chaînes lourdes dans le cadre de la théorie monoclonale de Waldenstrom permet effectivement de retrouver toutes les possibilités rencontrées dans le myélome du point de vue globulines : sécrétion isolée de protéine de Bence-Jones ou bien de paraprotéines entières accompagnées ou non de chaînes légères libres d'un seul type.

Il paraît bien hasardeux, si l'on tient compte des travaux de SALOMON et FAHEY, ceux de WILLIAMS R.C. Jr et Coll., d'espérer découvrir une population cellulaire homogène responsable de la sécrétion exclusive des protéines de Bence-Jones.

Il existe cependant un faisceau d'arguments concordants qui pourrait justifier une approche hématologique du myélome à protéine de Bence-Jones pure.

Il est à noter en effet :

- sans évoquer les travaux déjà anciens d'OLHAGEN et Coll., l'existence d'une proportion non négligeable de cellules immatures dans les tissus hématopoïétiques prélevés chez les myélomateux sélectionnés par WILLIAMS R.C. et Coll.

- qu'une lignée cellulaire isolée chez un myélomateux par MATSUOKA et Coll. sécrétant uniquement des chaînes légères de type lambda, soit de type immature.

- enfin, que l'amyloïdose primitive rattachée par OSSERMAN et TAKATSUKI à la protéine de Bence-Jones, correspond très souvent à la présence d'un aspect hématologique particulier : plasmocytaire, selon DEBRAY J. ou, d'une manière plus générale, cellules immatu-

res comme le soulignaient judicieusement
ANDRE R., DULANDEL et Coll. dans un cas d'amy-
loïdose primitive.

Peut-on supposer que la prolifération de
cellules immatures qui serait le siège de la
production des chaînes légères, puisse inhiber
le clone responsable des chaînes lourdes dans
les cellules matures et ainsi expliquer le pa-
radoxe que constitue la présence exclusive de
chaînes légères de type kappa ou lambda dans
le sérum et la mise en évidence d'une popula-
tion non homogène du point de vue morphologi-
que dans le myélome avec protéine de Bence-
Jones.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : R. ANDRE

Vu :

Le Doyen :

Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - WILLIAMS R.C. Jr., BRUNNING R.D.,
WOLLCHER F.A.
Light chain disease An abortive variant
of M.H.
Ann. Int. Med. 65, 471, 1966.
- 2 - FRANKLIN E.C., MELTZER M., GUGGENHEIM
LOWENSTEIN J.
An unusual microgamma globulin in the
serum and urine of a patient.
Fed. Proc. 22, 264, 1963.
- 3 - GRABAR P., FAUVERT R., BURTIN P. et
HARTMAN L.
Etude sur les protéines du myélome.
Analyse immuno-électrophorétique des
sérums de 30 malades.
Rev. franç. et clin. et biol.
1, 175, 1956.
- 4 - EDELMAN G.M., GALLY J.A.
The nature of B.J. proteins Chemical
similarities to polypeptide chains
of M. globulins.
J. of Exp. Med. 116, 207, 1962.
- 5 - BOFFA G.A., ZAKIN M.M., FAURE A. et FINE J.M.
Contribution à l'étude des relations
entre les chaînes des immunoglobuli-
nes γ G et les protéines de B.J.
Transfusion 10, 169, 1967.

- 6 - HEREMANS J.F.
Immunochemical studies on protein pathology. The immunoglobulin concept. Clin. chim. Acta 4, 639, 1959.
- 7 - MAWAS Cl. et BURTIN P.
Les immunoglobulines humaines : structure, classification - Introduction à la pathologie. Rev. du Prat. 11, 1647, 1968.
- 8 - EDELMAN G.M., POULIK M.D.
Studies on the structural units of the gamma globulins. J. of Exp. Med. 113, 861, 1961.
- 9 - KORNGOLD L., LIPARI R.
Immunological study of B.J. proteins. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2, 29, 1955.
- 10 - BURTIN P., HARTMAN L., FAUVERT R. et GRABAR P.
Etude sur les protéines du myélome. Etude critique des techniques d'identification de la protéine de B.J. et de leur valeur diagnostique. Rev. Franç. et Clin. et biol. 1956, 1, p.17.
- 11 - MANNIK M., KUNKEL H.G.
Two major types of normal 7S gamma globulin. J. of Exp. Med. 117, 213, 1963.
- 12 - GREY H.M., KUNKEL H.G.
H chain subgroups of myeloma proteins and normal 7S gamma globulin. J. of Exp. Med. 120, 253, 1964.

- 13 - KUNKEL H.G., PRENDERGAST R.A.
Subgroups of gamma A Immune globulins.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122, p.910,
1966.
- 14 - FRANKLIN E.C.
Structural units of human 7S gamma
globulins.
J. of clin. Invest. 39, 1933, 1960.
- 15 - EDELMAN G.M., HEREMANS J.F., HEREMANS M.Th.
KUNKEL H.G.
Immunological studies of human gamma
globulin relation of the precipitating
lines of whole gamma globulin to
those of the fragments produced by
papain.
J. of Exp. Med. 112, 203, 1960.
- 16 - CEPPELINI R. et les autres
Nomenclature for human immunoglobulin.
Bulletin W.H.O., 30, 447, 1964.
- 17 - KUNKEL H.G. et les autres
Notation for human immunoglobulin
subclasses.
Bull. W.H.O., 35, 953, 1966.
- 18 - ROWE D.S., FAHEY J.L.
A new class of human immunoglob.
Normal serum Ig D.
J. of Exp. Med. 121, 185, 1965.
- 19 - STANWORTH D.R., HUMPHREY J.H.,
BENNICH H. and coll.
Specific inhibition of the
PRAUSNITZ-KUSTNER reaction by an
atypical human myeloma protein.
Lancet 2, 230, 1967.

- 20 - COHEN S., PORTER R.R.
Heterogeneity of the peptide chains
of gamma globulin.
Bioch. J. 90, 278, 1964.
- 21 - OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K.
Plasma cell. myeloma gamma globulin
synthesis and structure.
Med. Baltimore, 42, 357, 1963.
- 22 - FAHEY J.L., LAWRENCE M.E.
Quantitative determination of 6,6 S
gamma globulin, β_2 A globulin and
gamma I macroglobulin in human serum.
J. of immun. 91, 597, 1963.
- 23 - FRANKLIN E.C., STANWORTH D.
J. of Exp. Med. 114, 521, 1961.
- 24 - SELIGMAN M.
La structure des Ig humaines normales
et pathologiques.
Presse Médicale 75, 2243, 1967.
- 25 - ROHOLT O.A., RADZIMSKI I.G., PRESSMAN D.
Antibody combining site : the B
polypeptide chain.
Science, 141, 726, 1963.
- 26 - NETZGER H., SINGER S.J.
Binding capacity of reductively
fragmented antibodies to the 2-4
dinitrophenyl group.
Science 142, 674, 1963.
- 27 - EDELMAN G.M., BENACERRAF B.
On structural and functional relations
between antibodies and proteins of
the gamma globulin system.
Proc. Nat. Acad. Sci. 47, 1751,
1961.

- 28 - FAHEY J.L.
Heterogeneity of gamma globulin in
Advances in Immunology.
vol.2 Acad. Press. New-York, 1962.
- 29 - SPIELGELBERG H.L., WEIGLE W.O.
Studies on the catabolism of gamma G
subunits and chains.
The J. of Immunology 95, 1034, 1965.
- 30 - SPIEGELBERG H.L., WEIGLE W.O.
The catabolism of homologous and
heterologous 7 S gamma globulin
fragments.
J. of Exp. Med. 121, 323, 1965.
- 31 - FAHEY J.L., ROBINSON A.G.
Factors controlling serum gamma
globulin concentration.
J. of Exp. Med. 118, 845, 1963.
- 32 - GRUBB R., LAUREL A.B.
Hereditary serological human serum
groups.
Acta Path. Microb. Scand. 39, 390,
1956.
- 33 - FRANKLIN E.C., FUDENBERG H., MELTZER M.,
STANWORTH D.R.
The structural basis for genetic
variations of normal human globulins.
Proc. Nat. Acad. Sc. 48, 914, 1962.
- 34 - TERRY W.D., FAHEY J.L., STEINBERG A.G.
Gm. and Inv. factors in subclasses
of human Ig G.
The journal of exp. Med. 122, 1087,
1965.

- 35 - ROPARTZ C., ROUSSEAU P.Y., RIVAT L.,
LENOIR J.
Etude génétique du facteur sérique
Inv. Fréquence dans certaines popula-
tions.
Rev. franç. Et. clin. et biol. 6,
374, 1961.
- 36 - ROPARTZ C.
Les systèmes héréditaires de γ glo-
bulines humaines.
Rev. franç. et clin. et biol. 10,
691, 1965.
- 37 - BAGLIONI C., ALESCIO-ZONTA L., CIOLI D.,
CARBONARA A.
Allelic antigenic inv (a) of the light
chain of human immunoglobulins.
Chemical bases.
Science, 152, 1517, 1966.
- 38 - PUTNAM F.W., EASLEY C.W., HELLING J.W.
Structural study of human gamma
globulin through the analysis of the
tryptic peptides of B.J. proteins.
Bich. Biophys. Acta 78, 231, 1963.
- 39 - PUTNAM F.W., TITANI K., WHITLEY E.Jr.
Chemical structure of light chain :
aminoacid sequence of type kappa B.J.
proteins.
Proc. Roy. Soc. 166, 124, 1966.
- 40 - GRAY W., DREYER W., HOOD L.
Mechanism of antibody synthesis size
differences between mouse kappa chains.
Science 155, 465, 1967.
- 41 - WIKLER M., TITANI K., SHINODA T., PUTNAM F.W.
The complete A.A sequence of a lambda
type B.J. protein.
The Journal of Biological Chemistry.
242, 1668, 1967.

- 42 - EIN D., FEHEY J.L.
Two groups of lambda polypeptid chains in human immunoglobulins.
Science 156, p.947, 948, 1967.
- 43 - APEILA E., EIN D.
Two types of lambda polypeptid chains in human immunoglobulins based on an A. amino sequence substitution at position 190.
Proc. Nat. of Acad. Sci. 67, 1449, 1967.
- 44 - RUFFILLI A., BAGLIONI C.
Subgroups of lambda type B.J.proteins.
J. Immun. 98, 874, 1967.
- 45 - BOFFA G.A., FAURE A. et ZAKIN M.
Existence et détermination de sous types dans les chaînes légères des immunoglobulines.
Transfusion 11, 33, 1968.
- 46 - PUTNAM F.W., SHIMADA T., TITANI K., WIKLER M.
Immunoglobulin structure variation in A.A. Sequence and length of human lambda light chain.
Science, 157, 1050, 1967.
- 47 - HOOD C., GRAY W.R., DREYER W.J.
On the evolution of antibody light chain.
J. Mol. Biol. 22, 179, 1966.
- 48 - TITANI K., WIKLER M., PUTNAM F.W.
Evolution of immunoglobulins. Structural homology of kappa and lambda B.J. proteins.
Science, 155, 828, 1967.

- 49 - MILSTEIN C.
Chemical structures of light chains.
Proc. Roy. Soc. London ser. B.
166, 138, 1966.
- 50 - SINGER S.J., DOOLITTLE R.F.
Antibody active sites and immunoglobulin molecules.
Science, 153, 13, 1966.
- 51 - HILL R.L., DELANEY R., FELLOWS R.E. Jr.,
LEBOVITZ H.E.
The evolutionary origins of the immunoglobulins.
Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A. 56, 1762, 1966.
- 52 - BURNET M.
The clonal selection theory of antibody production.
Oxford Univ. Press London and New-York (1959).
- 53 - BOUSSER J.
Les myélomes - formes cliniques et anatomo-cliniques - Diagnostic.
Revue du Praticien, 18, 1677, 1968.
- 54 - BAYRD E.D., HECK F.J.
M.M. A review of 499 cases.
6e Congres Eur. Soc. hemat. Copenhagen 1957.
- 55 - DI GUGLIELMO R.
Plasmocytomi.
Abbruzini Ed. Roma 1955.
- 56 - CARSON C.P., AKERMANN L.V., MALTBY J.D.
Plasma cell myeloma, a clinical pathological and Roentgenologic review of 90 cases.
Amer.J.of.clin. Path. 25, 849, 1955.

- 57 - MALLARRE J., FAUVERT R., HARTMAN L.,
ORCEL L.
Etude clinique et hématologique de
la maladie de Kahler (M.M).
Revue du Praticien 9, 1721, 1959.
- 58 - DEJEAN Robert
Sur un cas de myélome plasmocytaire
avec hypoprotidémie, oedemes de ca-
rence et hypo γ globulinémie.
T.M. Toulouse 1962.
- 59 - MAGNUS-LEVY A.
Amyloidosis in M.M.
J.M.T. Sinai Hospital 19, 8, 1952.
- 60 - DEBRAY J.
Amyloïdose primitive dans le cadre
des dysglobulinémies primitives.
Revue du Praticien 18, 1727, 1968.
- 61 - SELIGMANN M.
Les globulines myélomateuses ne sont
pas pathognomoniques de la maladie
de Kahler.
Presse Médicale 75, 1631, 1967.
- 62 - HUGUES F.C.
La maladie de Kahler.
Gazette des hôpitaux, 7, 323, 1966.
- 63 - MANNIK M., KUNKEL H.G.
Classification of myeloma proteins,
B.J. proteins and macroglobulins into
two groups on the basis of common
antigenic characters.
J. of Exp. Med. 116, 859, 1962.

- 64 - FAHEY J.L., SALOMON A.
Two types of myeloma proteins, β_2 A M.
proteins and B.J proteins identified
by two groups of common antigenic
determinants.
J. of clin. Invest. 42, 811, 1963.
- 65 - MIGITA S., PUTNAM F.W.
Antigenic relationship of B.J.
proteins, myeloma globulins and
normal globulins.
J. of Exp. Med. 117, 81, 1963.
- 66 - SELIGMANN M., MESHAKA G., HUREZ D.
et MIHAESCO C.
Les globulines myélomateuses sont-
elles anormales ?
Nouvelle revue française d'hématologie.
7, 765, 1967.
- 67 - BEAUMONT J.L., POULLIN M.F., JACOTOT B.
et BEAUMONT V.
Ilyélome et hyperlipidémie. Nature de
l'activité anti spécifique anti-
lipoprotéine. - N. Rev. franç. d'Hém.
7, 481, 1967.
- 68 - FINE J.M.
Aspects actuels du diagnostic des
dysglobulinémies.
Transfusion, 10, 157, 1967.
- 69 - SALOMON A., FAHEY J.C.
B.J. proteins.
Amer. J. of Medecine 37, 206, 1964.
- 70 - PUTNAM F.W., UDIN B.
Proteins in M.M. I physiological
study of serum protein.
J. of biol. chem. 202, 727, 1953.

- 71 - SNAPPER I., TURNER L.B. et MOSCOVITZ H.L.
Multiple myeloma.
un vol. Grune et Stratton New-York 1953.
- 72 - FAUVERT R., HARTMAN L., MALLARME J. et
BOIVIN P.
Renseignements fournis par l'étude
quantitative et qualitative des pro-
téines sériques au cours de 85 cas
de maladie de Kahler.
Revue du Praticien, 9, 1749, 1959.
- 73 - MERKLEN F.L., BERTHAUX P.
Immunologie générale et Immunologie
médicale.
Ed. Heures de France 1967.
- 74 - FINE J.M. , CREYSSEL R., MOREL P.
L'apport de l'électrophorèse en gel
d'amidon à l'étude des constituants
protéiques sériques au cours des dys-
protéïnémies.
Revue d'Hém. 14, 71, 1959.
- 75 - GRABAR P., WILLIAMS C.A.
Méthode permettant l'étude conjuguée
des propriétés électrophorétiques et
immunochimiques d'un mélange de pro-
téines.
Bioch. Biophys. Acta 10, 193, 1953.
- 76 - JONES, BENCE H.
On a new substance occuring in the
urine of a patient with mollities
ossium.
Phil. Tr. London 138, 55, 1848.
- 77 - EFFERSON P., TIDSTROM B.
Myeloma protein in urine, a new rapid
method of detection.
Nord. Med. 57, 290, 1957.

- 78 - PUTNAM F.W., EASLEY C.W., LYNN L.T.,
RITCHIE A.E., PHELPS R.A.
The heat precipitation of B.J. proteins.
Optimum conditions.
Arch. Bioch. 83, 115, 1959.
- 79 - ELLINGER A.
Das vorkommen des Bence-Jones schen
korpers in han bei tumoren des
knochenmarks und seine diagnostische
bedeutung.
Deutsch. Arch. f. Klin Med. 62, 255,
1899.
- 80 - SHIRER J.W., DUNCAN W., HADEN R.L.
Hyperproteinemia due to B.J. protein
in myelomatosis.
Arch. Inv. Med. 50, 829, 1932.
- 81 - KYDD D.M.
B.J. protein in serum.
J. of Biol. chem. 747, 107, 1934.
- 82 - GUTMAN A.B., MOORE D.H. and coll.
Fractionation of serum proteins in
hyperproteinemia with special
reference to M.M.
J. of clin. Invest. 20, 765, 1941.
- 83 - MOORE D.H., KABAT E.A., GUTMAN A.B.
B.J. proteinemia in M.M.
J. of clin. Invest. 22, 67, 1943.
- 84 - PUTNAM F.W.
Aberrations of proteins metabolism
in M.M. interrelationship of abnormal
serum globulins and B.J. proteins.
Phys. Revue 37, 512, 1957.

- 85 - BERNIER G.M., PUTNAM F.W.
Monomer-Dimer forms of B.J. proteins.
Nature 200, 223, 1963.
- 86 - Van EIJK H.G., MONFOORT C.H., WESTENBRINK
Purifications, Analysis and properties
of some B.J. proteins.
Proc. Kon. Acad. Series D. 66, 363,
1963.
- 87 - GALLY J.A., EDELMAN J.A.
Protein-protein interacting among
lambda polypeptide chains of B.J.
proteins and human gamma globulins.
J. of Exp. Med. 117, 817, 1964.
- 88 - MILSTEIN C.
Disulfide bridges and dimers of
B.J. proteins.
J. of Mol. Biol. 9, 836, 1964.
- 89 - DEUTSCH H.F.
Crystalline low molecular weight
gammaglobulin from a human urine.
Science 141, 435, 1963.
- 90 - WILLIAMS R.C. JR., PINNEL S.R., BRATT G.T.
Low molecular weight L.chain
components related to B.J. proteins.
J. of Lab. and Clin. Med. 68, 81,
1966.
- 91 - GREY H.M., KOHLER P.F.
A case of tetramer B.J. proteinaemia.
Clin. Exp. Immun. 3, n°3, 1968.
- 92 - PAGET M.
Les anomalies protéiques du sérum
et des urines des myélomateux.
Ann. Biol. Clin. 13, 156, 1955.

- 93 - KENNY J.J., MOLONEY W.J.
Amer. Invest. Med. 46, 1079, 1957.
- 94 - WUHRMAN F., MARKI H.H.
Dysproteinamien et paraproteinamien.
Un vol. Schwab et coll. Basel et
Stuttgart. 1963.
- 95 - MAGNUS-LEVY A. M.M.
Acta Med. Scand. 95, 217, 1938.
- 96 - SNAPPER I., KAHN A.J.
Seminars Hem. I, 87, 1964.
- 97 - Van DOMMELEN C.K.
Multipliel myeloom.
Medic. Thesis Amsterdam 1955.
- 98 - RIVA G.
Das serum weissbild.
Huber, Bein et Stuttgart 1957.
- 99 - WEBB T., ROSE B., SEHON A.H.
Biocolloids in normal human urine.
Canad. J. Biochem. and Physiol.
36, 1159, 1958.
- 100 - FRANKLIN E.C.
Physiological and immunologic
studies of gamma globulins of normal
human urine.
J. of clin. Invest. 38, 2159, 1959.
- 101 - STEVENSON G.T.
Detection in normal urine of protein
resembling B.J. protein.
J. of clin. Invest. 39, 1192, 1960.
- 102 - BERGGARD I.
On a gamma globulin of low molecular
weight in normal human plasma and
urine. Clin. Chim. acta 6, 545, 1961.

- 103 - SNAPPER I., ORES R.O.
Determination of B.J.protein in
the urine.
J.A.M.A. 173, 1137, 1960.
- 104 - PHILIPPEN R.
On the demonstration of B.J.
paraproteinuria.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 260, 1961.
- 105 - MORSTAD K.S.
On the demonstration of B.J.
proteinuria.
Acta Med. Scand. 182, 457, 1967.
- 106 - LINDSTROM F.D., WILLIAMS R.C. Jr.,
SWAIN W.R., FREIER E.R.
Urinary light chain excretion in
myeloma and other disorders.
An evaluation of the B.J. test.
J. Lab. and Clin. Med. 71, 812, 1968.
- 107 - RIGAS D.A., HELLER C.G.
The amount and nature of urinary
proteins in normal human subjects.
J. of Clin. Invest. 30, 853, 1951.
- 108 - STEVENSON G.T.
Further studies of the gamma related
proteins of normal urine.
J. of Clin. invest. 41, 1190, 1962.
- 109 - TAN M., EPSTEIN W.V.
A direct immunologic assay of human
sera for B.J. proteins (L chains).
J. Lab. Clin. Med. 66, 344, 1965.
- 110 - GORDON D.A., EISEN A.Z.
Studies on urinary gammaglobulins in
patient with rheumatoid arthritis.
Arthritis et Rheum. 9, 575, 1966.

- 111 - VAUGHAN J.H., JACOX R.F., GRAY B.A.
Light and heavy components of gamma globulins in urines of normal persons and patients with agammaglobulinemia. J. of Clin. Invest. 46, 267, 1967.
- 112 - BERNIER G.M., CEBRA J.J.
Polypeptide chains of human gamma globulin ; cellular localization by fluorescent antibody. Science 144, 1590, 1964.
- 113 - BERNIER G.M., CEBRA J.J.
Frequency distribution of alpha, gamma, kappa, et lambda polypeptide chains in human lymphoid tissues. The J. of Immunology 95, 246, 1965.
- 114 - EDELMAN G.A., GALLY J.A.
A model for the 7 S antibody molecule. Proc. Nat. Ac. Sc. USA 51, 846, 1964.
- 115 - TAYLOR A., MILLER W., SWEET J.E.
Studies in B.J. proteinuria - II - J. of Biol. Chem. 29, 425, 1917.
- 116 - BAYLISS L., KERRIDGE P.M.T., RUSSEL D.S.
The excretion of protein by the mammalian kidney. J. Physio. 77, 386, 1933.
- 117 - PUTNAM F.W., HARDY S.
Proteins in M.M. III origin of B.J. proteins. J. of Biol. chemic. 212, 361, 1955.
- 118 - OSSERMAN E.F., GRAFF A., MARSHALL M. & Coll.
Incorporation of N15 L.aspartic acid into the abnormal serum and urine proteins of M.M. Studies of the interrelationship of these proteins. J. Clin. Invest. 36, 352, 1956.

- 119 - MEYER F., PUTNAM F.W.
The fate of injected B.J. protein.
J. of Exp. Med. 117, 573, 1963.
- 120 - PERKINS W.D., DONERTY J.E., TOWBIN E.J.
The metabolism of I^{131} labeled
B.J. protein.
Clin. Res. 7, 133, 1959.
- 121 - HUMPHREY J.H., FAHEY J.L.
The metabolism of normal plasma
protein in mice bearing plasma cell
tumors.
J. Clin. Inv. 40, 1696, 1961.
- 122 - SALOMON A., WALDMANN T.A., FAHEY J.L.,
MAC FARLANE A.S.
The metabolism of B.J. protein.
J. Clin. Inv. 43, 103, 1964.
- 123 - WOCHNER R.D., SROBER W., WALDMANN T.A.
The role of the kidney in the
catabolism of B.J. proteins and
immunoglobulins fragments.
The J. of Exp. Med. 126, 207, 1967.
- 124 - HARRISON J.F., BLAINEY J.W., HARWICKE J.,
ROWE D.S., SOOTHILL J.F.
Proteinuria in M.M.
Clin. Sc. 31, 95, 1966.
- 125 - ENGLE R.L., WALLIS L.A.
M.M. and the adult Fanconi syndrome.
Amer. J. Med. 22, 5, 1957.
- 126 - COSTANZA D.J., SMOLLER M.
M.M. with the Fanconi syndrome.
Study of a case with electron mi-
croscopy of the kidney.
Amer. J. Med. 34, 125, 1963.

- 127 - MAUNSBACH A.B.
Albumin absorption by renal proximal tubule cells.
Nature, 212, 546, 1966.
- 128 - SHUSTER S., JONES J.H., FLYNN G.
Renal tubular secretion of human plasma proteins and B.J. proteins.
Brit. J. Exp. Path. 44, 145, 1963.
- 129 - PITTS R.F.
In discussion of MALVIN R.L. and WILDE W.S. - Stop-flow studies on ion and water reabsorption in the dog.
Circulation 21, 902, 1960.
- 130 - MORRIS R.C. Jr., FUDENBERG H.H.
Impaired renal acidification in patients with hypergammaglobulinemia.
Médecine Baltimore 46, 57, 1967.
- 131 - SERRE H. et JAFFIOL C.
Les anomalies protéiques dans le M.M.
Les formes biologiques atypiques et l'origine des protéines myélomateuses.
La Presse Médicale n°91, p.2044, 1958.
- 132 - RUNDLES R.W., COOPER G.R., WILLET R.W.
M.M. abnormal serum component and B.J. proteins.
J. Clin. Invest. 30, 1135, 1951.
- 133 - SOULIER J.P.
Etude électrophorétique de 86 cas de protéinurie (protéinurie des myélomes et des néphropathies).
La Presse Médicale 63, p.49, 1953.
- 134 - DUBOIS J.
M.M. sans dysprotéïnémie ni protéinurie.
Thèse Med. Clermont-Ferrand 1959.

- 135 - HEITZ R.
Contribution à l'étude des anomalies
protéiques dans les M.M.
Thèse Méd. Strasbourg 1960.
- 136 - JANSSEN L.W., GORMSEN H.
Changes in the composition of the
human serum in certain bone-marrow
diseases (M.M.) in JANSSEN :
Electrophoretic studies on serum
proteins.
North Holland Publ. Compagny.
Amsterdam 1951.
- 137 - CREYSSSEL R., CHARVILLAT L., MOREL P.,
MATRAY T., De MENDE S. et CROIZAT P.
Contribution à l'étude biochimique
du M.M.
Revue Lyonnaise de Med. 5, 129, 1956.
- 138 - WUHRMAN F. et WUNDERLY Ch.
Les protéines du sang humain.
Ed. Med. Flammarion 1961.
- 139 - BERNARD F., SELIGMANN M.
Myélomes et dysglobulinémies.
Revue du Praticien, 16, 1717, 1959.
- 140 - KORMAN S., CORCORAN C., FINE S.,
LIPPINCOTT S.W.
Comparison of labeled beta and
gamma globulins metabolism in M.M.
J. Lab. Clin. Med. 59, 371, 1962.
- 141 - EASTMAN R.D., YEOMAN W.P.
Hypogammaglobulinemia in M.
Acta Med. Scand. 166, 241, 1960.
- 142 - MACKELVEY E.M., FAHEY J.L.
Immunoglobulins changes in disease
quantitations on the basis of heavy
polypeptide chains : Ig G - Ig A et

Ig M and of light polypeptide chains,
type k and type L.

J. of Clin. Invest. 44, 1778, 1965.

- 143 - CAGGIANO V., CUTTNER J., SALOMON A.

Myeloma protein, B.J. proteins and
normal immunoglobulins in M.M.

Blood 30, I, 265, 1967.

- 144 - CARNOT P., BENARD H., CAROLI J. et
KAYSER F.

Contribution à l'étude du métabolisme
des protides au cours du M.M.

Bull. Hem. Soc. Med. des Hôpitaux
de Paris, 6, 206, 1937.

- 145 - REINER M., STERN K.G.

Electrophoretic studies on the
protein distribution in the serum
of M.M. patients.

9,19, 1933 Acta Haem.

- 146 - CARBONE P.P., KELLERHOUSE L.E.

GEHAN E.A.

Plasmocytic myeloma. A study of the
relationship of survival to various
clinical and anomalous type in 112
patients.

Amer. J. of Med. 42, 937, 1967.

- 147 - BERROD J., LARRAT J., SANDOR G., SUREAU B.

A case of immunological identity
between the micromolecule of the
serum and the urinary B.J. protein
of the same patient.

Nature 202 - 407 - 1964.

- 148 - OSGOOD E.E.

The survival time of patients with
plasmocytic myeloma-cancer chemothe-
rapy.

Reports 9, I, 1960.

- 149 - MACKENSIE M.R., WUEPPER K.D., JORDAN G.
FUDENBERG H.H.
Rapid renal failure in case of M.M.
The role of the B.J. protein.
Clin. Exp. Imm. 3, 593, 1968.
- 150 - GUENEL J., BUREAU L., CHABOT J. et
GUIMBRETIERE J.
Myélomes sans dysglobulinémie. In-
térêt de l'électrophorèse des urines
dans le diagnostic des protéinuries.
J. Médecine Nantes 7, 121, 1967.
- 151 - CREYSSSEL R.
Les anomalies de la synthèse des
gamma globulines.
Transfusion 8, 117, 1965.
- 152 - BINET J.L.
Plasmocyte normal et pathologique.
Revue du Prat. 18, 1657, 1968.
- 153 - OLHAGEN B., THORELL B., WISING P.
The indocellular nucleic acid
distribution and plasma protein
formation in myelomatosis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. I, 49,
1949.
- 154 - BESSIS M., SCEBAT
Etude des cellules de la série plas-
mocyttaire. Etude cytologique du
myélome.
Revue hématologique 1, 447, 1946.
- 155 - Le XUAN CHAT
Corrélations cytochimiques des
myélomes.
Sang, 28, 620, 1957.

- 156 - MATSUOKA Y., MOORE G.E., YAGI Y.,
PRESSMAN D.
Production of free light chain of
immunoglobulin by hematopoietic
cell line derived from a patient
with M.M.
Proc. of Soc. for Exp. Biol. Med.
125, 1246, 1967.
- 157 - TANIGAKI N., YAGI Y., MOORE G.E.,
PRESSMAN D.
Immunoglobulin production in human
leukemia cell lines.
J. of Immun. 97, 634, 1966.
- 158 - WAKEFIELD J.D., THORBECKE G.J., OLD L.J.,
BOYSE E.A.
Production of immunoglobulins and
their subunits by human tissue
culture cell lines.
J. of Immun. 99, 308, 1967.
- 159 - ANDRE R., DUHAMEL G., VERGOZ D.,
ROCHAND H.
Syndrome hémorragique par déficit
acquis en facteur Stuart-Prower.
Amylose. Maladie de Waldenstrom.
Société Méd. des Hôp. de Paris, 117,
41, 1966.

